

# **Trabajo de Fin de Grado**

---

*Cilio primario y ciliopatías:  
peculiaridades y problemas de un sofisticado sensor*

*Primary cilium and ciliopathies:  
a sophisticated sensor in trouble*

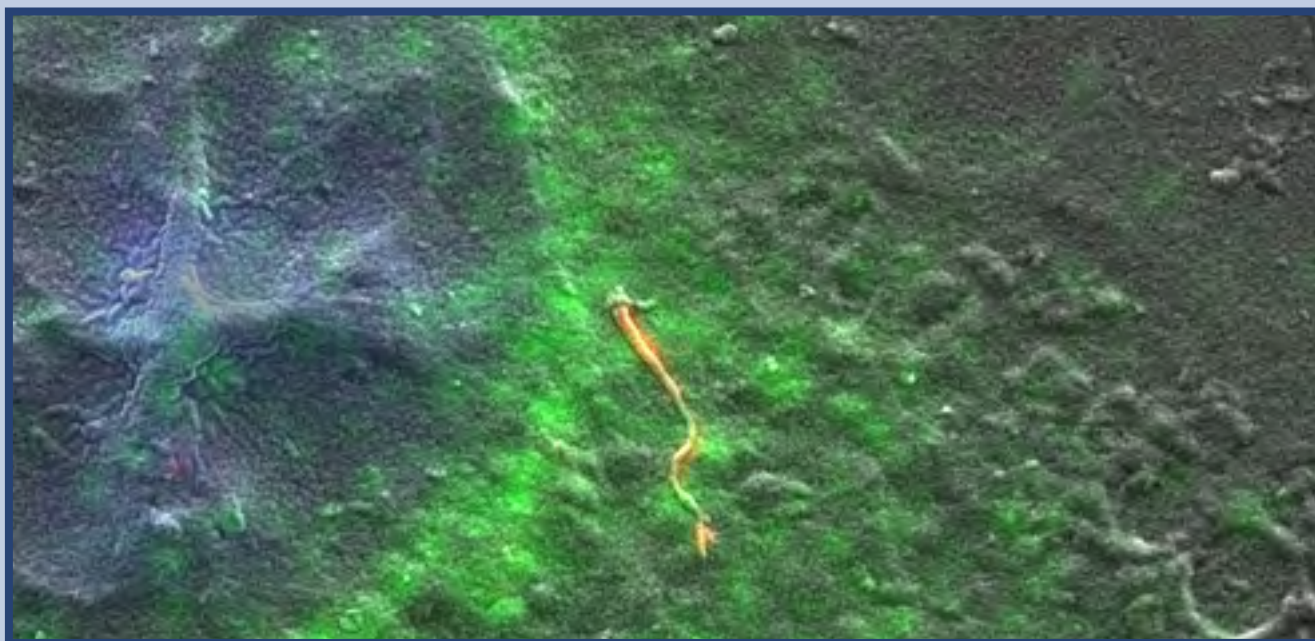
---

*Autora:*

Helena González Cedrún

*Directora:*

Concepción Junquera Escribano



# ÍNDICE

<b>Resumen .....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>2</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>3</b>
<b>Material y métodos .....</b>	<b>3</b>
<b>Estructura y función del cilio: cilio motor y cilio primario .....</b>	<b>4</b>
<b>El cilio primario.....</b>	<b>10</b>
<i>Funciones del cilio primario .....</i>	<i>11</i>
<b>Vías de señalización celular y cilio primario .....</b>	<b>11</b>
<i>La vía de señalización Hedgehog y el cilio primario.....</i>	<i>12</i>
<i>La vía de señalización Wnt y el cilio primario .....</i>	<i>14</i>
<b>Cilio primario y ciclo celular.....</b>	<b>16</b>
<i>Proteínas implicadas en la regulación de la ciliogénesis .....</i>	<i>18</i>
<b>Cuando el cilio primario no funciona bien: Ciliopatías .....</b>	<b>20</b>
<i>Mecanismos genéticos que determinan el fenotipo en las ciliopatías.....</i>	<i>21</i>
<b>El cilio primario y su papel en enfermedades quísticas renales .....</b>	<b>22</b>
<b>Enfermedades autosómicas dominantes.....</b>	<b>23</b>
<i>Enfermedad poliquística renal autosómica dominante .....</i>	<i>24</i>
<i>Enfermedad de Von Hippel-Lindau .....</i>	<i>25</i>
<b>Enfermedades ligadas a X en forma dominante.....</b>	<b>27</b>
<i>Síndrome OFD1 .....</i>	<i>27</i>
<b>Enfermedades autosómicas recesivas .....</b>	<b>28</b>
<i>Enfermedad poliquística renal autosómica recesiva .....</i>	<i>28</i>
<i>Nefronoptosis.....</i>	<i>29</i>
<i>Síndrome de Senior-Løken .....</i>	<i>32</i>
<i>Síndrome de Meckel.....</i>	<i>32</i>
<i>Síndrome de Joubert .....</i>	<i>34</i>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>37</b>
<b>Referencias bibliográficas .....</b>	<b>38</b>

## RESUMEN

El cilio primario es una organela extraordinaria que tras décadas de olvido, ha suscitado un gran interés por la evidencia de su papel central en muchas de las variaciones genéticas presentes en las ciliopatías. Es un orgánulo piliforme, solitario y no móvil formado por un axonema constituido por nueve dobletes de microtúbulos periféricos, con estructura 9 + 0.

Esta organela presenta una clara relación con las vías de señalización Hedgehog y Wnt. Gracias a la correcta actividad de estas vías, el cilio primario participa en la regulación de importantes funciones como la proliferación, migración y diferenciación, que tienen lugar durante la embriogénesis y homeostasis de los tejidos adultos. Además, los mecanismos presentes en la ciliogénesis se encuentran íntimamente relacionados con la progresión del ciclo celular. Así, diferentes mutaciones en las proteínas ciliares conducirán a una anómala configuración de los cilios primarios. Descubrir el papel funcional de las proteínas ciliares será clave para desarrollar un arma terapéutica directa para la restauración de las funciones ciliares.

El concepto de ciliopatías comprende un grupo de trastornos asociados con mutaciones genéticas que codifican proteínas defectuosas, dando como resultado una biogénesis o una función anormal del cilio primario. Si a este mecanismo se le suma la gran ubicuidad del cilio primario en las células de los vertebrados, tenemos como resultado una amplia variedad de manifestaciones que incluye típicamente enfermedad renal y hepática, degeneración de la retina, defectos de lateralidad, polidactilia y anomalías cerebrales como agenesia del cuerpo calloso.

En este trabajo de revisión se analizan las bases moleculares de algunas ciliopatías, entre ellas, la enfermedad poliquística renal, la enfermedad de Von Hippel-Lindau, el síndrome orofaciodigital 1, nefronoptosis, síndrome de Senior-Løken, síndrome de Meckel y síndrome de Joubert.

**Palabras clave:** Cilio primario, ciliopatía, ciliogénesis, Von Hippel-Lindau, nefronoptosis, síndrome de Meckel, síndrome de Joubert

## ABSTRACT

The primary cilium is an extraordinary organelle that, after slipping into oblivion for decades, has attracted great interest by the evidence of its central role in the many genetic variations present in ciliopathies. It is a solitary, unique and non-motile hair-like formed by a microtubule-based axoneme composed of a ring of nine microtubule doublets, with a “9+0” arrangement.

This organelle has a clear relationship with signaling pathways, including Hedgehog and Wnt. With proper activity of these pathways, the primary cilium carries appreciated functions out such as: proliferation, migration and differentiation, which take place in embryogenesis and adult tissue homeostasis. In addition, the mechanisms underlying ciliogenesis are closely related to cell-cycle progression. Thus, different mutations in ciliary proteins lead to abnormal primary cilia formation. The further clarification of the role of ciliary proteins will be the key to developing a straightforward therapeutic principle for ciliary functions restoration.

Ciliopathies comprehend a group of disorders associated with genetic mutations encoding defective proteins, which result in either abnormal biogenesis or function of cilia. As cilia are found on the surface of almost all cells in vertebrates, mutations in genes relating to the structure or function of primary cilia affect a great variety of tissues and organ systems, resulting in a clinically heterogenous disorders that typically include renal and liver disease, retinal degeneration, laterality defects, polydactyly and brain abnormalities, like agenesis of the corpus callosum.

In this Review, we focus on molecular basis of some ciliopathies, amongst others, polycystic kidney disease, Von Hippel-Lindau disease, orofaciodigital syndrome type 1, nephronophthisis, Senior-Løken syndrome, Meckel syndrome and Joubert syndrome.

**Keywords:** Primary cilium, ciliopathy, ciliogenesis, Von Hippel-Lindau, nephronophthisis, Meckel syndrome, Joubert syndrome

## Introducción

---

Nuestra comprensión sobre el cilio primario ha cambiado drásticamente en la última década gracias a la microscopía electrónica. De ser una estructura ignorada y considerada vestigial ha pasado a adquirir una importancia creciente por la información que brinda a la célula sobre el medio extracelular.

De Robertis (1956) y Porter (1957) descubrieron un cilio con una estructura diferente a la del cilio móvil ya conocido. Dedicaron especial atención a la morfología de aquellos cilios que se encuentran en estructuras sensoriales, como los fotorreceptores de mamíferos, y advirtieron que su axonema carece del par central de microtúbulos. Es en la década de 1960 cuando se introduce el concepto de “cilio primario”, tras diversos estudios de microscopía electrónica (Sorokin, 1962), y comprueban que esta organela está presente en muchas células diferenciadas de tejidos del organismo de los vertebrados, incluyendo células renales, fibroblastos y neuronas [1].

Encontramos realmente interesante su función como órgano “sensor”, químico y mecánico, implicado en diversas vías de señalización celular. Las consecuencias de una alteración en algún punto de estas vías de señalización son enormes.

Hoy contamos con evidencias firmes sobre su papel en la organogénesis y también en la homeostasis de tejidos y órganos en el individuo adulto.

Debido a la amplia distribución celular del cilio primario, su ausencia o alteración estructural o funcional dará lugar a diversos síndromes con múltiples manifestaciones clínicas, que se agrupan bajo el nombre de ciliopatías, concepto de reciente introducción. El objetivo de este trabajo es revisar la estructura y función del cilio primario y los mecanismos implicados en la biogénesis de las ciliopatías, estudiando sus características más significativas.

## Material y métodos

---

Se ha realizado una revisión sistemática de artículos científicos consultando las bases de datos PubMed y ScienceDirect. Previamente, la tutora de este Trabajo de Fin de Grado me proporcionó dos artículos de revisión y a partir de ahí comencé mi búsqueda.

Como estrategia inicial de búsqueda utilicé como palabra clave *primary cilium* en la base de datos PubMed y acoté la búsqueda a los cinco últimos años, a artículos de revisión y a la especie humana, obteniéndose un total de 186 artículos. Ante tal cantidad de artículos, utilicé de la misma manera como palabra clave *primary cilia kidney* y obtuve un total de 44 artículos. Con el objetivo de conocer la relación entre el cilio primario y el ciclo celular, me serví de las palabras clave *primary cilia cell cycle* en la base de datos PubMed, acotando la búsqueda a los últimos 5 años y a artículos de revisión, recogiendo 24 artículos.

Posteriormente, centré mi búsqueda en el concepto de ciliopatías. Para ello utilicé como palabras clave *ciliopathies primary cillium*, en la base de datos PubMed, acotando en fecha a 5 años y a artículos de revisión, y obteniendo un total de 69 artículos. También consulté la base de datos ScienceDirect donde empleé también la palabra clave *ciliopatías* y acotado bajo los mismos términos. Se encontraron 12 resultados.

Se incluyeron en la búsqueda todos aquellos artículos en los idiomas español, inglés y francés. Se revisaron fundamentalmente los *abstracts* y la introducción, y los artículos de mayor interés se analizaron completos.

Finalmente, seleccioné un total de 38 artículos a partir de los cuales revisé la estructura y función del cilio primario y las diferentes ciliopatías. De ellos, cinco son artículos de tipo “caso clínico”.

Además, he consultado dos libros. El primer libro, “Biología celular y molecular” (Lodish et al., 7ª ed., 2015, de la Ed. Panamericana), fue una recomendación de mi tutora de este Trabajo de Fin de Grado, mientras que el buscador Google Académico fue el medio a través del cual encontré el segundo libro, “Patología humana” (Robbins et al., 8ª ed., 2008, de la Ed. Saunders-Elsevier).

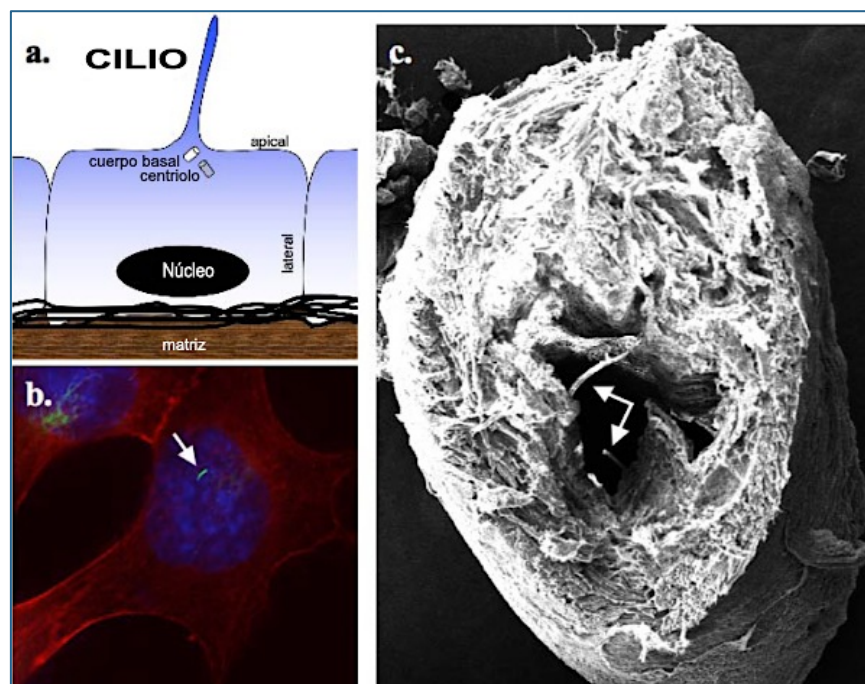
## **Estructura y función del cilio: cilio motor y cilio primario**

---

Para poder entender mejor el tema a tratar en esta revisión, debemos primero conocer y asimilar la estructura del cilio, así como su funcionamiento. Tanto el cilio como el flagelo, son prolongaciones celulares, rodeadas por la membrana plasmática y constituidas básicamente por microtúbulos. Los flagelos de las células animales tienen una estructura semejante a la de los cilios, aunque cuentan con algunas diferencias: la longitud de los flagelos es mayor que la de los cilios; y el tipo de movimiento que

generan es diferente, ya que los flagelos son capaces de propulsar a la célula por un líquido mientras que los cilios se sitúan en células estacionarias y, gracias al impulso que realizan y a la sincronización de su batida, son capaces de mover un fluido y a los elementos contenidos en él. Ambos se componen por tubulinas pero los flagelos poseen, además, otros cientos de proteínas muy bien organizadas.

El **cilio** es un orgánulo celular muy ubicuo que se ha conservado durante la evolución de las especies desde los protozoos hasta los vertebrados (**fig. 1**). Se encuentran en la superficie de epitelios específicos, tales como el epitelio respiratorio y el epitelio de las trompas de Falopio, donde realizan su función principal: batirse en un movimiento ondulado para mover fluidos. Los cilios que son móviles, lo son gracias a la activación de los motores de dineína axonémica que inducen su curvatura. Todavía no se conoce todo sobre los motores de dineína y quinesina, aunque más adelante se explica una idea general que incluye las modificaciones postraduccionales que sufren estas proteínas motoras [2].

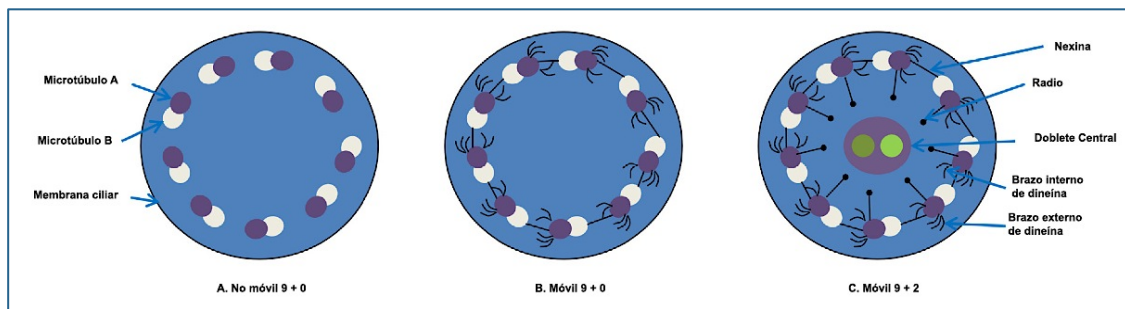


**FIGURA 1 | Estructura básica del cilio.** A) El cilio se extiende desde el cuerpo basal. B) Estudio inmunohistoquímico muestra la presencia de un cilio en una célula endotelial. C) Micrografía electrónica de barrido confirma la presencia de cilios (flechas) en el lumen de una aorta embrionaria in vivo. (Imagen adaptada de Abou Alaiwi et al., 2009) [3].

Habitualmente pensamos en el cilio como una estructura móvil, sin embargo, los cilios pueden clasificarse en dos grandes grupos: móviles e inmóviles. Los **cilios móviles** presentan una estructura 9 + 2, que hace referencia a los dobletes de



microtúbulos periféricos y al par central que forman el axonema. Estos cilios contienen también estructuras accesorias involucradas en la movilidad: brazos internos y externos de dineína, extensiones radiales y un par de proyecciones centrales (**fig. 2**). Su función concreta es la de transportar fluidos y sustancias a lo largo de la superficie epitelial mediante la sincronización de sus batidas.



**FIGURA 2 | Sección transversal de la estructura de los diferentes tipos de cilio.**

(Imagen modificada de Powles-Glover, 2014) [4].

Dentro de los cilios móviles existe una excepción, el cilio de las células del blastocisto del nodo embrionario, que posee una estructura 9 + 0, por lo que carece del par de dobletes centrales responsables del movimiento de batida pero conserva los brazos de dineína externos. Su función es la de rotar para crear un flujo direccional de un lado a otro del nodo embrionario, necesario para el establecimiento de la asimetría visceral (*situs solitus*) en los embriones [4].

El **cilio primario**, también llamado cilio no móvil o sensorial, actúa como una antena receptora de señales de múltiples procesos sensoriales en diferentes tipos celulares. Tiene una estructura 9 + 0, no dispone de dobletes centrales ni de brazos externos e internos de dineína y, a diferencia del cilio móvil, está presente en una copia única en la mayoría de tipos celulares de los vertebrados.

Algunos cilios sensoriales altamente especializados, como los del oído interno, tienen una estructura 9 + 2, son inmóviles y determinan la formación y posición de los otolitos.

Los **microtúbulos**, principales componentes del axonema de los cilios, son tubos rígidos que pueden existir sueltos o asociados formando dobletes o tripletes. Una consecuencia de su diseño tubular es la capacidad que tienen para generar fuerzas de tracción y empuje sin colapsarse, propiedad que les permite, de manera individual, recorrer grandes distancias dentro de una célula y, cuando se asocian



formando dobletes, deslizarse uno sobre otro. Esto, sumado a su polaridad intrínseca, es explotado por las proteínas motoras dependientes de microtúbulos que los emplean como sendas para el transporte de orgánulos a grandes distancias.

La principal proteína que forma los microtúbulos es la **tubulina**, es el componente estructural de la pared de los mismos. Además, hay otras proteínas asociadas a microtúbulos (MAP). Las MAP ayudan a controlar el ensamblaje y la dinámica de los microtúbulos.

Las paredes de los microtúbulos son estructuras polarizadas construidas a partir de dímeros de tubulina  $\alpha\beta$ . Los microtúbulos están compuestos por 13 protofilamentos asociados por los lados. A su vez, cada uno de los 13 protofilamentos es una hebra de dímeros de tubulina- $\alpha\beta$  longitudinalmente dispuesta de tal manera que las subunidades alternan en un protofilamento y cada tipo de subunidad se repite cada 8 nm. Todos los dímeros de tubulina  $\alpha\beta$  en un protofilamento tienen la misma orientación, esto supone que hay una subunidad  $\alpha$  en un extremo y una subunidad  $\beta$  en el otro extremo. Esto es lo que explica su polaridad intrínseca. En un microtúbulo, todos los protofilamentos asociados lateralmente, tienen la misma polaridad, por lo tanto, el microtúbulo también tiene una polaridad general [2].

Como hemos adelantado antes, el hecho de que un cilio tenga una estructura  $(9 + 2)$  ó  $(9 + 0)$  hace referencia al número de microtúbulos que lo conforman. Por tanto, los cilios móviles presentan 9 microtúbulos en doblete en la periferia – unidos cada grupo por una proteína llamada nexina – y 2 microtúbulos centrales en singlete. La diferencia reside en que cada doblete contiene un microtúbulo completo con 13 protofilamentos y un túbulo adicional formado por 10 protofilamentos, mientras que cada singlete sólo está compuesto por un microtúbulo de 13 protofilamentos. Y por otro lado, el cilio primario sensorial presenta 9 microtúbulos en doblete en la periferia y no tiene microtúbulos centrales.

Todos los microtúbulos se nuclea a partir de centros organizadores de microtúbulos (MTOC, del inglés, *microtubule-organizing center*). Los **cuerpos basales** son los MTOC que ensamblan los microtúbulos de los cilios, tienen una estructura similar a la del centriolo y están formados por 9 tripletes de microtúbulos. Los extremos  $(-)$  de los microtúbulos están, generalmente, anclados a su MTOC, así que su naturaleza dinámica es más relevante para el extremo  $(+)$  [2].

Por otra parte, los cilios carecen de transporte vesicular por lo que para el transporte de todas las proteínas ciliares utilizan un mecanismo único que se denomina transporte intraflagelar (IFT, del inglés: *Intraflagellar transport*). Este tipo de

transporte se realiza de forma anterógrada y retrógrada y está mediado por las proteínas motoras quinesina y dineína, respectivamente, las cuales viajan a lo largo del axonema.

Estas proteínas, **quinesinas y dineínas**, son las dos grandes familias de proteínas motoras que median el transporte a lo largo de los microtúbulos. Los motores de quinesina están dirigidos al extremo (+) que transporta orgánulos unidos a la membrana y se encargan del transporte anterógrado. Mientras que los motores de dineína, transportan orgánulos hacia el extremo (-) de los microtúbulos y son las responsables del transporte retrógrado. La quinesina puede mediar el transporte de carga por sí misma, mientras que la dineína no. La dineína necesita de la dinactina que se encarga de unir a las proteínas o vesículas para realizar el transporte.

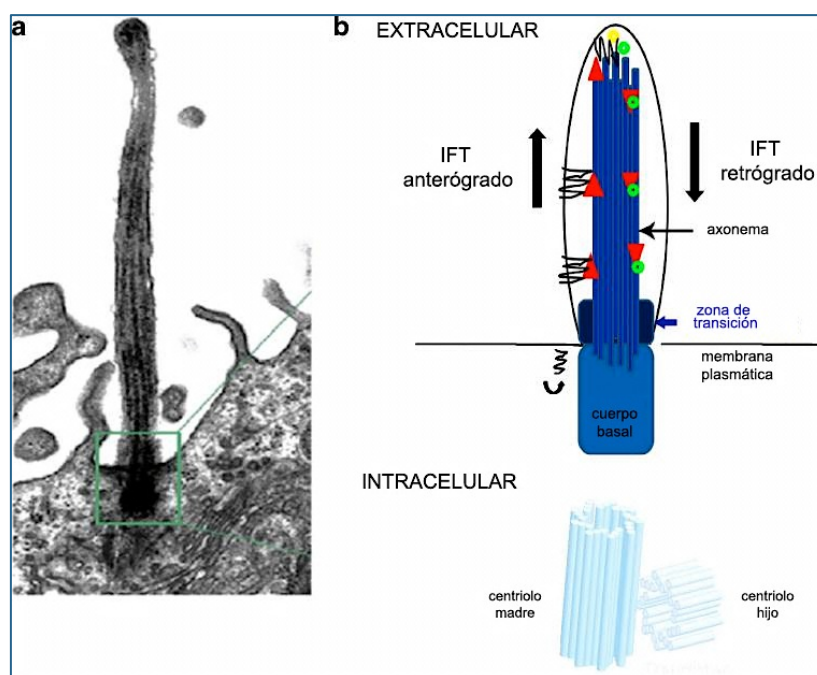
Existen unos reguladores de la actividad de la dinactina, de entre los que voy a destacar la proteína PAFAH, que se encuentra asociada a los microtúbulos interviniendo en su estabilización y reorganización durante el desplazamiento neuronal. Esta proteína es codificada por el gen LIS1 (17p13.3) e hidroliza al factor activador de plaquetas, que es un inhibidor de la migración neuroblástica. Se ha demostrado que los defectos de este gen provocan una enfermedad llamada lisencefalia de Miller-Dieker, que cursa con ausencia de pliegues y surcos cerebrales, lo que da el fenotipo de cerebro liso, alteraciones del desarrollo mental y otras anomalías. La lisencefalia se produce, por tanto, debido a un fallo en la migración neuroblástica durante la formación del sistema nervioso [5].

Volviendo a los cilios móviles, ya sabemos que se ensamblan a partir de un cuerpo basal y continuos a los microtúbulos de este centriolo, encontramos los del axonema, que se extiende hacia fuera de la célula y aparece rodeado por membrana. Entre el cuerpo basal y el axonema se localiza una zona de transición. Y a lo largo del axonema ocurre el proceso de transporte intraflagelar que se acaba de explicar, llevado a cabo por la dineína ciliar (**fig. 3**).

Un aspecto importante en las proteínas ciliares son las modificaciones postraduccionales que éstas sufren. Se han descrito múltiples modificaciones, sin embargo, sólo vamos a mencionar aquellas que afecten a los cilios. La primera es la acetilación del grupo amino  $\epsilon$  de un residuo de lisina de una tubulina  $\alpha$  que se encuentra en el interior del microtúbulo. Los cilios primarios tienen microtúbulos con la lisina acetilada y la incapacidad de una célula de acetilar lisina da lugar a cilios primarios defectuosos.

Otro tipo de modificación es la poliglutaminación, que consiste en vincular una cadena de residuos de ácido glutámico a un residuo de glutamato específico, dado que hay regiones de las tubulinas  $\alpha$  y  $\beta$  que son muy ricas en residuos de ácido glutámico. Esto tiene un papel clave en la agitación de cilios y flagelos [2].

La investigación sobre las modificaciones postraduccionales de la tubulina es muy reciente, así que es de esperar que en un futuro conozcamos los distintos “códigos” que sirven para distinguir clases de microtúbulos.



**FIGURA 3 | El cilio primario.** **A)** Estructura del cilio primario en microscopía electrónica. En un recuadro verde se señala la zona de transición y el cuerpo basal. **B)** Se muestra la parte extracelular del cilio, donde tiene lugar el transporte IFT anterógrado y retrógrado a lo largo del axonema y la parte intracelular compuesta por el centriolo madre y el centriolo hijo. (Imagen modificada de Waters et al., 2011) [6].

En resumen, como características más importantes de los microtúbulos podemos destacar que los dímeros de tubulina  $\alpha\beta$  se unen a GTP, son rígidos y no fácilmente curvables, presentan un ensamblaje regulado en localizaciones concretas, y son muy dinámicos y polarizados.

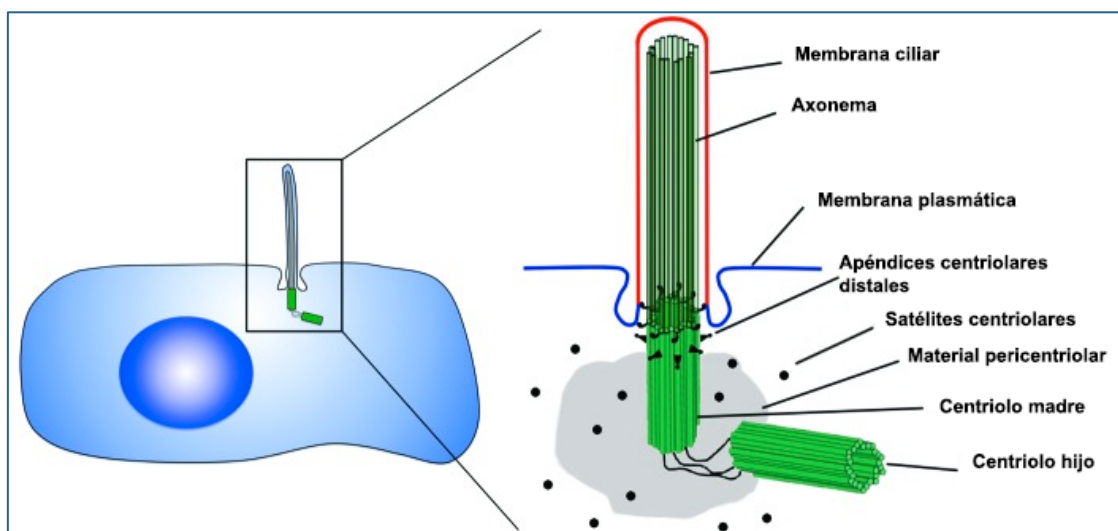
Los defectos genéticos de los cilios móviles causan discinesia ciliar primaria, que incluye un grupo de enfermedades como es el síndrome de Kartagener, que están más allá del alcance de esta revisión.

Por ello, en esta revisión, voy a centrarme en el cilio primario o cilio no móvil y los principales síndromes debidos a su disfunción.

## El cilio primario

El cilio primario es un orgánulo piliforme de las células en interfase que desempeña un papel sensorial, con funciones como quimiosensor, mecanosensor y termosensor. Como ya hemos visto previamente, es un cilio solitario, único y no móvil, compuesto por un eje de nueve pares de microtúbulos, denominado **axonema** que sobresale de la célula. Se extiende desde el cuerpo basal, que posee la misma estructura que un centriolo.

Repasando su anatomía (**fig. 4**), de su estructura 9 + 0 deducimos que carece del par de microtúbulos centrales; también carece de los brazos de dineína. Está rodeado por una membrana que contiene lípidos y proteínas distintas a las que hay en la membrana plasmática. En el centrosoma hay un par de centriolos, compuestos por nueve microtúbulos en triplete. Cada centrosoma contiene un centriolo denominado “madre” y otro “hijo” dispuestos en una configuración ortogonal y rodeados por una matriz de proteínas llamada material pericentriolar (PCM). En el centriolo madre están los apéndices centriolares distales, que desempeñan un papel importante en el anclaje de microtúbulos y en el posicionamiento del centriolo madre en la membrana para inducir así la ciliogénesis. Los microtúbulos del axonema del cilio primario crecen desde los microtúbulos del centriolo madre [7].



**FIGURA 4 | Anatomía del complejo cilio-centrosoma.** (Imagen modificada de Mahjoub, 2013) [7].

La tubulina del cilio primario (recordemos que es la principal proteína que forma los microtúbulos) está muy acetilada, concretamente un grupo amino  $\epsilon$  de un residuo

de lisina de la tubulina  $\alpha$ . Y aquí reside la importancia de sus modificaciones postraduccionales, ya que si empleamos anticuerpos que puedan reconocer específicamente a la tubulina  $\alpha$  acetilada, podremos identificar al cilio primario de cada célula en interfase más fácilmente.

### Funciones del cilio primario

---

Este órgano sensorial presenta una gran variedad de funciones debido a la localización en su membrana de diversos receptores, canales iónicos, proteínas de transporte y proteínas señalizadoras.

El cilio primario trabaja como una “antena” celular. Protruye desde la superficie celular donde recibe señales del ambiente que le rodea y las retransmite al interior de la célula, es decir, lleva a cabo una serie de vías de señalización activadas a partir de estímulos mecánicos y químicos. Un ejemplo de ello, que más adelante comentaremos, es el receptor Patched (Ptch) – implicado en la vía Hedgehog; o el receptor Frizzled (Fzd) – que participa en la vía Wnt. Los distintos receptores de membrana desencadenarán su vía de señalización respectiva al unirse con su correspondiente ligando, y este primer paso inicia una cascada de reacciones que pueden llegar hasta el núcleo celular, activando la transcripción de diversos genes.

Estas señales se integran en la célula para desempeñar un papel fundamental en diversos procesos celulares vitales como son la proliferación, la diferenciación y la migración, que en última instancia conducen a la organogénesis y a la homeostasis de los tejidos en el adulto.

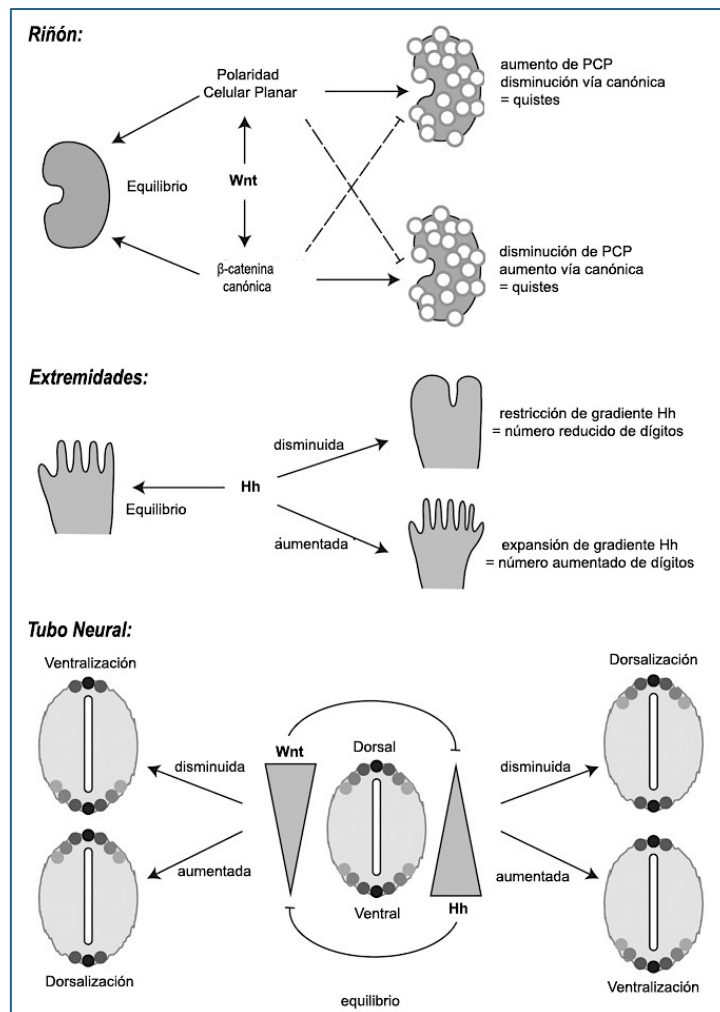
Además, tiene también una función primordial durante la embriogénesis, al establecer la asimetría visceral en el organismo [8].

### Vías de señalización celular y cilio primario

---

En la última década, se han descrito diversas vías de señalización celular que dependen de la integridad del cilio primario, ya que acoge en su membrana receptores de las moléculas señalizadoras. Múltiples mecanismos de señalización actúan en consonancia con los cilios primarios, incluyendo la vía de polaridad celular planar de Wnt, la vía de Hedgehog, la vía de Notch y la vía JAK-STAT [8]. Si se altera cualquiera de estas vías de comunicación se desencadenará una proliferación celular continua, responsable de múltiples manifestaciones anatomoclínicas, principalmente en riñón,

extremidades y tubo neural [9] (**fig. 5**). Vamos a centrarnos en las vías de señalización Hedgehog y Wnt.



**FIGURA 5 | Consecuencias de las vías de señalización Hedgehog (Hh) y Wnt en el riñón, extremidades y tubo neural.** En el riñón, el equilibrio entre la señalización Wnt canónica (dependiente de  $\beta$ -catenina) y no canónica debe mantenerse; si una de las dos ramas se altera conduce al desarrollo de quistes. En las extremidades, se necesita un equilibrio en la señalización de Hh para obtener un patrón de dígitos normal. Si se produce la regulación al alza de Hh, se expresará en forma de dígitos adicionales; si es regulado a la baja, se expresará en forma de un número reducido de dígitos. Tanto la señalización Wnt como Hh tienen efectos importantes sobre la migración neuronal en el cerebro en desarrollo. (Imagen adaptada de Barker et al., 2014) [9].

### La vía de señalización Hedgehog y el cilio primario

La vía de señalización de Hh es esencial en la embriogénesis ya que está implicada en el desarrollo de múltiples órganos y controla aspectos tan importantes como la diferenciación de los distintos tipos celulares, la proliferación o la supervivencia celular.

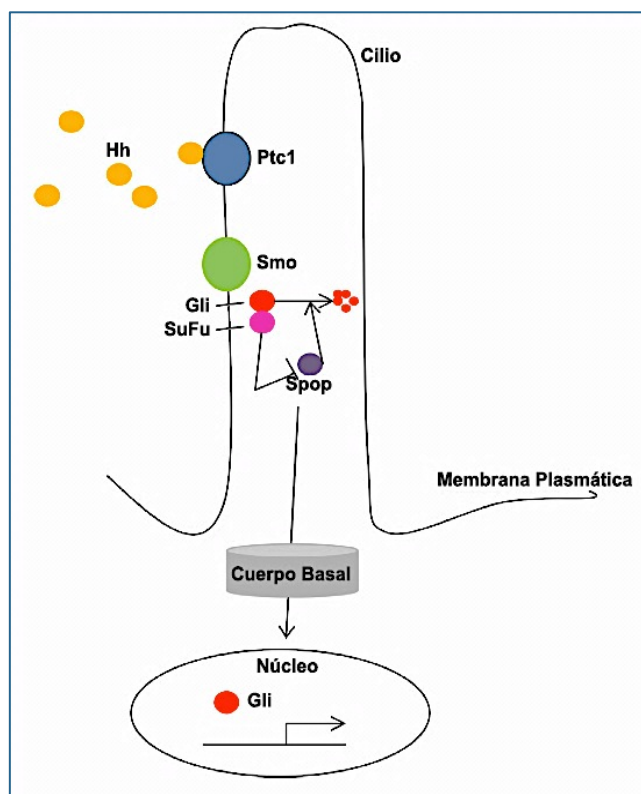
En condiciones normales está inactivada por la ausencia del ligando-Hh. Hh es una proteína secretada que regula el desarrollo a través de la unión a su receptor transmembrana Patched (Ptch) en la membrana ciliar [8]. Su activación está marcada, en humanos, por la presencia de tres ligandos: Sonic-Hh (Shh), Indian-Hh (Ihh) y Desert-Hh. Aunque el mecanismo no está del todo claro, se podría simplificar en lo siguiente: el cilio posee en su membrana los receptores Ptch para estos ligandos-Hh y cuando Ptch se une a Shh, comienza la cascada de señalización, activándose a su vez, Smoothed (Smo). De tal manera que cuando la unión entre el ligando y Ptch no tiene lugar, Ptch bloqueará Smo. Smo es una proteína G cuya misión es enviar señales al interior del cilio para proseguir con la cascada intracelular y lo hace estimulando a la adenilato ciclasa que actuará aumentando la concentración de AMP-cíclico (AMP-c). A su vez, se producirá la activación de la proteína quinasa A, dependiente de AMP-c (PKA), que conlleva la activación de la familia de factores de transcripción Gli. Hay tres tipos de factores Gli: Gli1, un activador de la transcripción que se regula positivamente tras la activación de la ruta inicial, Gli2, el principal activador de la transcripción, y Gli3, el principal represor transcripcional [10].

En ausencia del ligando-Hh, Gli2 y Gli3 se unen a unos reguladores negativos, la proteína *Supressor of Fused* (SUFU) y Kif7, sirviendo como una especie de “andamio” para PKA. En presencia del ligando-Hh, Ptch activa Smo y al mismo tiempo, la interacción de Gli2 y Gli3 con SUFU se pierde, lo que permite la estabilización de Gli2 y Gli3 [10]. Aunque la regulación de Gli por SUFU no requiere la presencia de cilios, una correcta configuración de las formas represoras no se produce en células sin cilios. Gli en su forma activada se adentra en el núcleo celular y permite la expresión de genes diana Hh que favorecen la proliferación y diferenciación celular [4] (fig. 6).

Una consecuencia médica de la alteración de este proceso se ve en los defectos del tubo neural, que dependen de la actividad de la vía Hedgehog y se han observado en células carentes de cilios donde no se forma Gli.

Además, se ha formulado que la biogénesis defectuosa de los cilios podría ser un paso importante en el desarrollo de cáncer. Así, algunos tipos de tumores pueden producirse como consecuencia de una sobreexpresión de ligandos-Hh o como consecuencia de una mutación de cualquiera de las proteínas que componen la vía, de lo que se deduce que los genes que las codifican, podrían actuar como oncogenes en ese caso [10].





**FIGURA 6 | Vía de señalización Hedgehog en el cilio primario.** (Imagen modificada de Powles-Glover, 2014) [4].

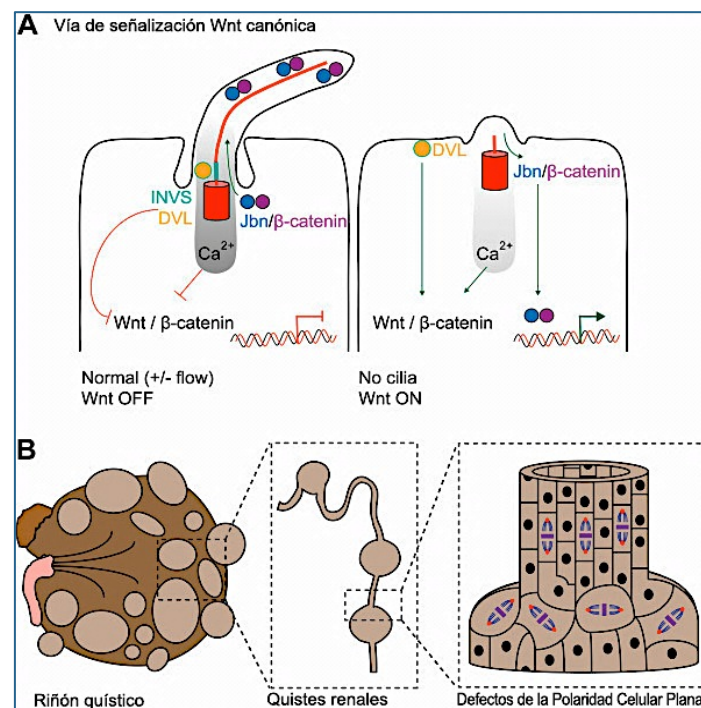
### La vía de señalización Wnt y el ciclo primario

La vía de señalización Wnt es una vía de transducción de señales compuesta por diversas proteínas que transfieren las señales del exterior de la célula y está involucrada en el desarrollo embrionario y en la homeostasis de los tejidos a través de la regulación de las células madre endógenas. Las proteínas Wnt forman parte de una numerosa familia de glucoproteínas de secreción que se unen a los receptores Frizzled y a proteínas relacionadas con los receptores de lipoproteínas de baja densidad, proceso que logra estabilizar la  $\beta$ -catenina e iniciar la compleja cascada de señalización relacionada con la regulación génica.

Actualmente se conocen cuatro vías de señalización Wnt: vía canónica o Wnt- $\beta$ -catenina; vía Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ ; vía de polaridad celular planar (PCP); y vía que involucra a la proteína quinasa C e interviene en el proceso de miogénesis. Algunas de las proteínas Wnt activan y modulan la vía canónica, la más importante y mejor estudiada es la relacionada con la proteína  $\beta$ -catenina.

La activación de la vía se inicia con la secreción de proteínas Wnt y su unión a los receptores de superficie celular Frizzled (Fzd). La activación del receptor Fzd recluta a la proteína Dishevelled (Dvl) que, posteriormente, es fosforilada. La activación de la proteína Dvl bloquea al complejo proteico citoplasmático encargado de la degradación de la proteína  $\beta$ -catenina. Como resultado, las  $\beta$ -cateninas no se degradan, se acumulan y migran al núcleo, en donde, mediante un mecanismo complejo, inducen la transcripción de los genes diana c-Myc y c-Jun, entre otros. En ausencia del ligando Wnt, las  $\beta$ -cateninas son reclutadas y degradadas en los proteosomas [11].

Los defectos en la formación de cilios potencian la capacidad de respuesta de Wnt, mientras que la acumulación de  $\beta$ -catenina en el cilio reduce la vía Wnt canónica (fig. 7).



**FIGURA 7 | Vía de señalización Wnt canónica y PCP. A)** Cuando los cilios están presentes, Dvl es reclutado por INVS (NPHP2) para el cilio, elevando los niveles intracelulares de  $\text{Ca}^{2+}$  que actúa como un “interruptor en OFF” de la señalización Wnt. En cambio en los cilios mutados, INVS no ejerce su función y no recluta Dvl, que se transloca a la membrana celular y además, la respuesta del  $\text{Ca}^{2+}$  se pierde; todo ello activa la señalización Wnt. **B)** Modelo ilustrativo de la expansión quística de un túbulo renal en un riñón poliquístico. Se ve afectada la orientación de la división celular dentro del plano de la organización del tejido. (Imagen adaptada de Basten et al., 2013) [10].

La señalización Wnt aberrante tiene un papel clave en el inicio, mantenimiento y desarrollo de diferentes tipos de cáncer, mediante la alteración del comportamiento de las células madre cancerosas [10]. El desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a la

vía de señalización Wnt promete una nueva esperanza para eliminar células madre cancerosas y lograr la erradicación del cáncer. Sin embargo, el gran desafío reside en el desarrollo de una estrategia lo suficientemente eficaz como para orientar la vía Wnt mal regulada en células madre cancerosas, siendo a la vez lo suficientemente segura como para no dañar a la población normal de células madre necesarias para la homeostasis y reparación de tejidos.

## Cilio primario y ciclo celular

---

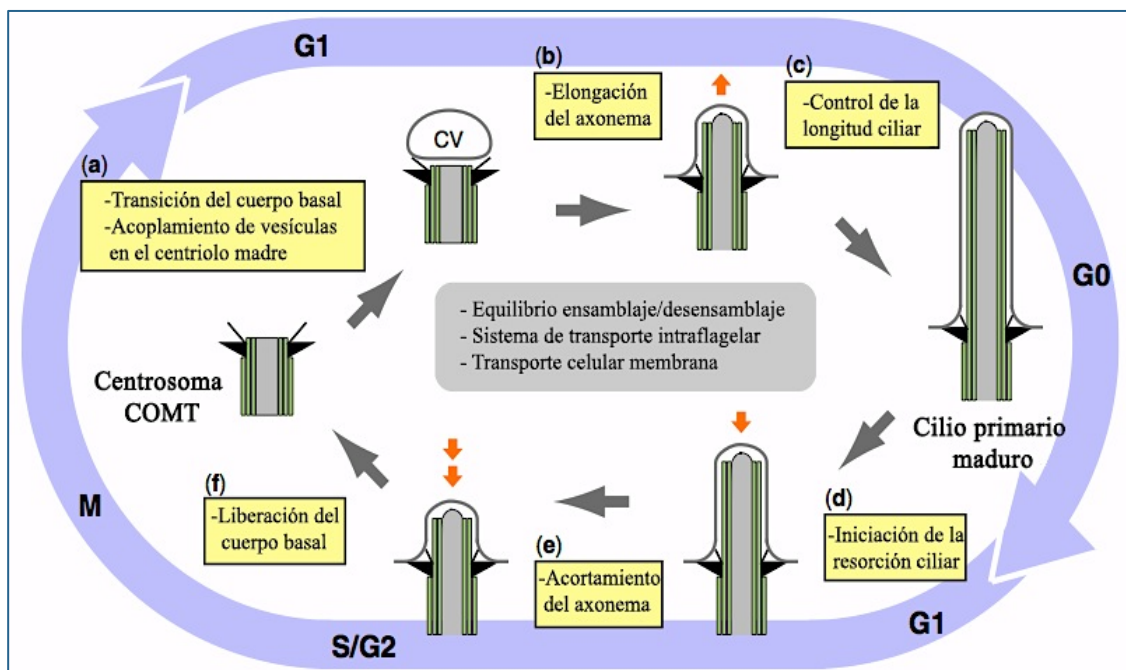
La **ciliogénesis** es un proceso secuencial que se ha estudiado en detalle gracias al examen ultraestructural de las células ciliadas. La formación de los cilios primarios normalmente empieza en la fase G1/G0 del ciclo celular y comienzan a desensamblarse en células que van a entrar en mitosis. El primer episodio regulador de la ciliogénesis está representado por la migración del centrosoma a la superficie celular a través del acoplamiento de una vesícula ciliar (procedente del Aparato de Golgi) en la parte distal del centriolo madre. Este paso marca la conversión del centriolo madre en el cuerpo basal, extendiéndose los microtúbulos del axonema para formar el compartimento ciliar. Cuando la célula vuelve a entrar en el ciclo celular, el cilio primario se desensambla rápidamente para liberar los centriolos y formar el huso acromático, suprimiéndose así la ciliogénesis durante la fase proliferativa [12].

Hace más de cuatro décadas (Sorokin, 1962) ya fueron descritas dos vías fisiológicamente relevantes para la generación de los cilios primarios, que son las vías intracelulares y las vías extracelulares. En la vía extracelular, el centriolo madre primero se acopla a la membrana plasmática, tras lo cual los microtúbulos del axonema crecen hacia el exterior de la célula. En la vía intracelular, la extensión del axonema comienza en el citoplasma tras la asociación del centriolo madre con las vesículas ciliares (CV), que derivan del aparato de Golgi [12].

El ensamblaje del axonema y su elongación requieren la coordinación del sistema de transporte intraflagelar, del tráfico de membrana y de la entrada selectiva de proteínas cilio-específicas a través de una membrana en la zona de transición ciliar. La longitud ciliar en estado estacionario se determina por un equilibrio entre el ensamblaje y desensamblaje ciliar y recientemente se ha puesto de manifiesto que una señal de control de longitud ciliar puede regular el sistema de transporte intraflagelar (IFT) [12].

A partir de este momento se produce la resorción ciliar, que da comienzo a la reentrada en el ciclo celular, es decir, se intenta volver al punto de inicio. La resorción ciliar ha sido más ampliamente estudiada en medios de cultivo celular, donde las células están detenidas en G0 por privación de suero para que formen los cilios y luego son inducidas para volver a entrar en el ciclo celular utilizando suero o factores de crecimiento definidos. Después de la estimulación con suero, el desensamblaje se produce en dos tiempos: el primero ocurre 1-2 horas después de la estimulación con suero y el segundo, después de 18-24 horas en la línea celular de RPE1 humana (son células epiteliales pigmentarias de la retina que se utilizan comúnmente para estudiar la ciliogénesis). Por último, el cuerpo basal se libera del cilio, formando los centriolos (centrosoma) para adoptar la función de centro organizador de microtúbulos (COMT) o los polos del huso durante la mitosis [12].

Gracias al avance y a la mejor definición en los últimos años del estudio molecular del sistema de ensamblaje–desensamblaje de los cilios se ha demostrado que los mecanismos de ciliogénesis y la progresión del ciclo celular están vinculados entre sí (**fig. 8**). Este hecho ha recibido una atención considerable dada su relación con los procesos tumorales, ya que en ellos es constante una alteración en el ciclo celular.



**FIGURA 8 | Ciliogénesis y cilio celular.** a) Transición del cuerpo basal y acoplamiento de la vesícula ciliar; b) Elongación del axonema; c) Control de la longitud ciliar; d) Inicio de la resorción ciliar; e) Acortamiento del axonema; f) Liberación del cuerpo basal. (Imagen adaptada de Izawa et al., 2015) [18].

La comprensión de cómo se produce el ensamblaje de los cilios primarios podría arrojar luz sobre muchas de las enfermedades humanas causadas por mutaciones en las proteínas ciliares. Vamos a analizar las principales proteínas ciliares que luego estarán implicadas en el mecanismo de aparición de las ciliopatías que más tarde se comentan.

Se ha revelado la función de las llamadas proteínas de los apéndices distales (DAP) del centriolo madre, que consiste en participar en el acoplamiento de membrana en la etapa inicial de la ciliogénesis. Graser et al. [13] primero identificaron la proteína centrosomal 164 (CEP164), como un excelente marcador para las DAP, necesarias para la formación del cilio primario.

Actualmente, los datos de los que disponemos establecen que la proteína distal **CEP164** es indispensable para la realización de un correcto acoplamiento de vesículas en el centriolo madre, que supone el inicio de la biogénesis de la membrana ciliar y por tanto, consiste, a su vez, en una señal que regula temporal y espacialmente la iniciación de la ciliogénesis [14].

Se han descubierto recientemente unos moduladores negativos de la ciliogénesis, cuya eliminación en las estructuras ciliares al inicio del proceso representa un punto de restricción a la hora de decidir si la elongación del axonema se inicia o no. Por ello, podemos asumir que estas proteínas moduladoras poseen una importancia considerable. Son CCP110, Odf1 y *trichoplein*.

**CCP110** es una proteína centrosómica (proteína asociada a centrosoma 110 codificada por el gen CCP110) conocida por su mecanismo para suprimir la ciliogénesis. Se localiza en el extremo distal de los centriolos, formando un límite por encima de los microtúbulos en crecimiento e inhibiendo así el crecimiento de los mismos, lo que sugiere que CCP110 regula negativamente el ensamblaje ciliar.

Además, CCP110 interactúa con **CEP290**, una proteína centrosomal que juega un papel vital en el desarrollo del centrosoma y cilios primarios y su deficiencia está claramente implicada en la origen de las ciliopatías, especialmente en aquellas con un patrón de herencia autosómico recesivo. La asociación de CEP290 con CCP110 es absolutamente necesaria para la capacidad de CCP110 de suprimir la formación de cilios primarios [12].

En resumen, CEP290 favorece el anclaje de las vesículas ciliares – o lo que es lo mismo, promueve la ciliogénesis – y CCP110 bloquea este proceso.

Otro modulador negativo de la ciliogénesis es el gen **Ofd1**, cuya mutación causa el síndrome orofaciodigital 1, que analizaremos después. La proteína codificada por este gen, denominada OFD1, ayuda a construir los apéndices centriolares del centriolo madre, a reclutar IFT88, a estabilizar los microtúbulos hasta una determinada longitud y a la formación del cilio primario [12].

El tercer modulador se trata de la **TCHP** (del inglés: *trichoplein keratin-binding protein*), proteína concentrada en la región subdistal/medial del centriolo madre. Cuando está activa, su función es la de activar a la quinasa centriolar **Aurora A** en las células en desarrollo, así consigue interrumpir el crecimiento del cilio primario. En condiciones normales TCHP es eliminada del centriolo madre, provocando la inactivación de la Aurora A e induciendo la ciliogénesis, mientras que la sobreexpresión de TCHP y de Aurora A bloquea la ciliogénesis [15]. Esto explica que sea valorado como modulador negativo.

No obstante, necesitamos una explicación a la desaparición de TCHP del centriolo madre, que es esclarecida gracias a un gen llamado KCTD17, cuya proteína codificada (KCTD17, del inglés: *potassium channel tetramerization domain containing 17*) actúa como un sustrato que promueve la ubiquitinación de TCHP y su posterior degradación por los proteosomas [15].

La importancia de Aurora A radica en que se encuentra activada en células con una mutación del gen VHL y esto provoca la interrupción de la ciliogénesis. Éste es uno de los mecanismos que explica la etiopatogenia de la enfermedad de Von Hippel-Lindau – mutación del gen VHL – y del carcinoma de células renales, como veremos más adelante.

Además, otro hecho muy significativo sobre Aurora A es que es la quinasa responsable de la resorción ciliar y, por lo tanto, de la re-entrada en el ciclo celular. Regula la entrada en la fase de mitosis y su progresión. En este punto, la activación de Aurora A depende de su interacción con HEF-1 (del inglés: *Human enhancer of filamentation 1*) y una vez estimulada, fosforila y activa a la histona deacetilasa 6 (HDAC6 – enzima citoplásmica asociada a microtúbulos con función de desacetilar la tubulina). Todo este proceso tiene como resultado el desensamblaje de los cilios. Otros activadores de Aurora A que cooperan en el desensamblaje ciliar, son:  $\text{Ca}^{2+}$  y calmodulina [12].

## Cuando el cilio primario no funciona bien: Ciliopatías

---

La última década ha sido testigo de una explosión en la identificación de genes con mutaciones que parecen ser motivo suficiente para causar fenotipos clínicos en seres humanos. Esto es especialmente cierto para los trastornos de disfunción ciliar, de los que ahora se conoce más de 50 loci [16]; este descubrimiento se debe en parte a un mejor entendimiento de la composición proteica del cilio.

Las ciliopatías se refieren a un grupo de enfermedades causadas por mutaciones en genes que codifican proteínas ciliares y manifiestan una serie de alteraciones genéticas humanas con un rango amplio de fenotipos. Del deseo de una unificación conceptual de las diferentes ciliopatías surge el dato de que, por lo menos 100 **enfermedades raras** pueden ser potenciadas, al menos en parte, por defectos estructurales y funcionales en el cilio primario. En la actualidad, aunque cada ciliopatía sea una enfermedad rara por sí misma individualmente, de manera colectiva su contribución a la carga de enfermedad genética global en seres humanos se aproxima a la frecuencia de otros defectos más comunes como son el síndrome de Down, con una incidencia estimada de 1:1.000 [16].

Las ciliopatías pueden clasificarse en función de las características del cilio: un cilio primario con disfunción, o una ausencia total o parcial del mismo. En el primer caso, la manifestación es más especializada y afecta principalmente a la retina y al riñón. En el segundo caso, la ciliopatía es más severa por lo que puede afectar a múltiples órganos [16]. Se ha aprendido mucho sobre las ciliopatías a base de estudiar aquellas enfermedades en que el cilio primario está ausente o alterado estructural o funcionalmente.

Está claro que la poliquistosis renal y la enfermedad hepática es un denominador común en las ciliopatías. En segundo lugar, hay que destacar el situs inversus – la reversión de la lateralidad de órganos – y una triada de manifestaciones clínicas que tienden a expresarse conjuntamente: polidactilia, agenesia de cuerpo calloso y retraso mental. La degeneración de la retina también aparece en varias ciliopatías y por lo general, termina en ceguera.

Todas estas características comunes, las he esquematizado en la **tabla 1**, donde aparecen las ciliopatías que voy a analizar detalladamente. En definitiva, el rasgo común en todas ellas es su heterogeneidad genética [17].

La mayoría de las proteínas que se encuentran alteradas en estos trastornos tienen su función a nivel del complejo cilio-centrosoma. Como hemos dicho, los cilios



primarios se encargan de transmitir señales al interior de las células, de manera que si está alterado un cilio primario, las señales serán erróneas. Estas señales se traducen al final en cambios relativos a la proliferación, la polaridad, el desarrollo del sistema nervioso y la diferenciación de tejidos [8].

En definitiva, la fuerte conservación de los genes implicados en alteraciones del cilio primario, junto con la importancia funcional de los cilios y los centrosomas en el organismo, podrían explicar la afectación multiorgánica de los pacientes con ciliopatías.

TABLA 1   Rasgos comunes que comparten siete entidades generadas por disfunción ciliar.							
Característica	PKD	VHL	OFD1	NPHP	SSLN	MKS	SJ
Quistes renales	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Enfermedad hepatobiliar	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Defecto de lateralidad		✓		✓		✓	
Polidactilia			✓			✓	✓
Agenesia de cuerpo calloso			✓			✓	✓
Degeneración de retina		✓			✓	✓	✓
Déficit cognitivo			✓			✓	✓
Defecto fosa posterior		✓				✓	✓
PKD, enfermedad poliquística renal; VHL, enfermedad de Von Hippel-Lindau; OFD1, síndrome oro-facial-digital tipo 1; NPHP, nefronoptosis; SSLN, síndrome Senior-Løken; MKS, síndrome de Meckel; SJ, síndrome de Joubert.							

### Mecanismos genéticos que determinan el fenotipo en las ciliopatías

Algunas ciliopatías, como la nefronoptosis, son trastornos autosómicos recesivos: dos mutaciones recesivas en un único gen son suficientes para causar la enfermedad. Sin embargo, hay cuatro mecanismos genéticos independientes que determinan la extensión y severidad de la afectación de diferentes órganos [8].

El primer mecanismo es la **heterogeneidad del locus genético**, situación en la que mutaciones en genes diferentes dan lugar a la misma enfermedad clínica e incluso pueden llegar a determinar la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, una delección homocigota para el gen NPHP1, que codifica la proteína nefroquistina 1 (proteína responsable del correcto desarrollo de los túbulos renales), principalmente

causa nefronoptosis; en tanto que, dos mutaciones en el gen CEP290 (conocido también como NPHP6) causan un fenotipo similar al del síndrome de Meckel, de mayor severidad.

El segundo mecanismo es el **alelismo múltiple**, que consiste en la existencia de más de un alelo para un gen, lo que da lugar a complejos multiproteicos formados por los productos de diferentes alelos implicados en las ciliopatías. Lo vemos sobre todo en el síndrome de Meckel y en el síndrome de Joubert: dos proteínas truncadas codificadas por cualquiera de estos genes, NPHP3, NPHP6, NPHP8 ó NPHP11, causan el síndrome de Meckel, pero la presencia de, al menos, una mutación con cambio de sentido puede favorecer un fenotipo más leve del síndrome de Joubert [18].

El tercer mecanismo se refiere a **genes modificadores**. Son genes que alteran o influyen en la expresión de la función de otro gen, pudiendo suprimir o reducir la función normal del gen modificado. Por ejemplo, en sujetos con deleciones homocigotas para NPHP1, la presencia de una mutación heterocigota adicional en NPHP6 o NPHP8 implica patología cerebelosa u ocular añadida al cuadro clínico.

El cuarto mecanismo habla de la **oligogenicidad verdadera**. Consiste en que dos o más genes recesivos con mutaciones heterocigotas (que no son suficientes para dar lugar a un fenotipo) pueden hacer que se manifieste un fenotipo siempre y cuando actúen juntas. Este último mecanismo se ha propuesto como el causante del síndrome de Bardet-Biedl [8].

## El cilio primario y su papel en enfermedades quísticas renales

---

Hace ya más de 20 años que se identificaron los genes PKD1 y PKD2, que codifican unas proteínas denominadas **poliquistinas**. La poliquistina 1 (PQ1) es una glicoproteína que posee una gran región extracelular N-terminal, múltiples dominios transmembrana y una región C-terminal intracelular. Las funciones más importantes de esta proteína son la participación en interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular y la regulación de la homeostasis del calcio intracelular. Esta proteína juega un papel importante en el desarrollo de los túbulos renales y, mutaciones en el gen que la codifica (se conocen más de 500 diferentes) se asocian con la enfermedad poliquística renal autosómica dominante. La región C-terminal de la poliquistina 1 interactúa con la poliquistina 2 (PQ2), modulando su actividad. La PQ2 es un canal catiónico no selectivo, con elevada permeabilidad al calcio. Ambas poliquistinas conforman un complejo proteico transmembrana que se encuentra ubicado en la

membrana de los cilios primarios de las células epiteliales de los túbulos renales; estos cilios actúan como sensores del flujo urinario, cuya presión provoca la apertura de los canales de calcio (PQ2), lo que hace que jueguen un papel importante en el desarrollo y homeostasis de los túbulos renales [19-20].

El primer punto de conexión que se descubrió entre la cystogénesis renal y el cilio primario fue la localización de un gen homólogo de poliquistina 1 en el nematodo *Caenorhabditis elegans*, el gen *lov-1* (localizador de la vulva) que codifica una proteína homóloga de PQ1, que es necesaria para el correcto funcionamiento de los cilios que permiten el apareamiento de *C. elegans*. [20].

Igualmente, las proteínas cuyo defecto origina la poliquistosis renal autosómica recesiva (fibroquistina) y las diferentes formas de nefronoptosis (nefroquistinas e inversina) se localizan también en el cilio primario o interaccionan con proteínas del cilio primario [20].

Como el cilio primario renal es un mecanosensor, responde al paso de flujo urinario doblándose. Esto facilita una cascada de acontecimientos – que vamos a ver seguidamente – que explica la proliferación quística.

Por tanto, cualquier defecto en el cilio primario que afecte a las PQ puede provocar esa respuesta proliferativa, cuya consecuencia será fenotipos quísticos muy heterogéneos que abarcan desde displasia renal hasta cambios quísticos y degeneración parenquimatosa [21].

Hay numerosas enfermedades que cursan con quistes renales, cuyas causas son tanto genéticas como adquiridas, y pueden manifestarse desde la vida intrauterina hasta la edad adulta. Veremos estas enfermedades más detalladas a continuación.

A causa de la amplia localización de los cilios en el organismo, será frecuente su asociación a manifestaciones extrarrenales. Y en función de las manifestaciones extrarrenales a las que se asocien, se presentarán en forma de un síndrome u otro.

## **Enfermedades autosómicas dominantes**

---

De las ciliopatías con un patrón de herencia autosómico dominante considero que merecen un análisis más detallado la poliquistosis renal autosómica dominante y la enfermedad de Von Hippel-Lindau.

Es la enfermedad renal crónica hereditaria más frecuente, con una incidencia estimada de 1/400-1.000 recién nacidos vivos [21].

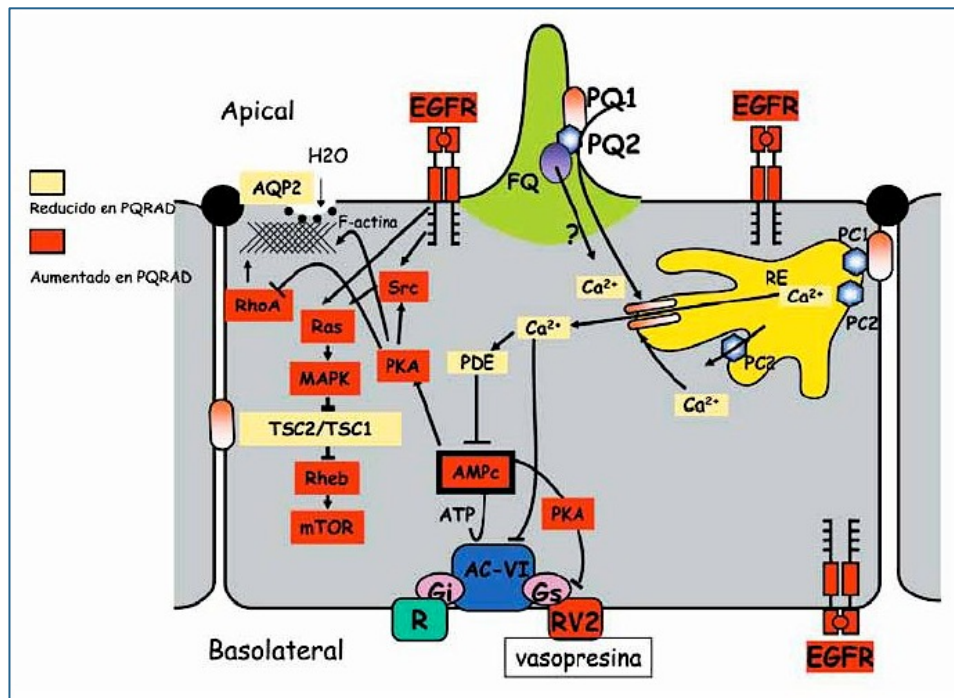
En la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) hay dos genes mutados: el **gen PKD1**, que se ubica en la región cromosómica 16p13.3, es responsable del 85% de los casos, codifica la proteína poliquistina 1 (PQ1) y representa los casos más graves; y el gen PKD2, que se localiza en el cromosoma 4q21-q23, es responsable del 15% de los casos y sintetiza la proteína poliquistina 2 (PQ2). El 90% de los pacientes tienen antecedentes familiares, pero el 10% representan una mutación de novo [21].

Ya sabemos que una de las numerosas localizaciones del cilio primario en nuestro organismo es la parte externa de la superficie de muchas células del epitelio renal tubular. Y precisamente, las **poliquistinas** también se localizan en el cilio primario.

Ampliando lo comentado en el apartado anterior, como el cilio primario tiene esa función de quimiosensor y mecanosensor en el túbulo renal y presenta respuesta al flujo, se dobla al detectar flujo urinario, lo que permite enviar una señal al interior celular que consiste en una entrada de calcio a la célula mediada por PQ2, que actúa como un canal catiónico. La PQ1 se cree que está asociada con la PQ2 y que regula la actividad del canal. Por ello, tanto PQ1 como PQ2 deben interaccionar para que se active el paso de calcio a través de PQ2 en respuesta al doblamiento del cilio.

Una PQ1 ó PQ2 anómala dará lugar a la reducción de calcio intracelular. La PQ1 se une a proteínas G, que normalmente actúan sobre receptores unidos a proteínas que tienen como función inhibir el AMP-c. Por lo tanto, un déficit de PQ1 o una PQ1 anómala condiciona un aumento de AMP-c y un nivel bajo de calcio intracelular puede causar una respuesta proliferativa ante los niveles elevados de AMP-c, el cual, en una célula epitelial normal, se comportaría como antiproliferativo [19] (**fig. 9**).

Los signos y síntomas pueden aparecer incluso en la etapa prenatal, siendo precisamente los casos de peor pronóstico, mientras que en los niños, puede ser un proceso asintomático; ya en la edad adulta, aproximadamente la mitad de los pacientes acaban desarrollando enfermedad renal terminal que requiere terapia renal sustitutiva, bien en forma de diálisis o bien en forma de trasplante renal [21]. El diagnóstico se realiza más típicamente en la segunda o tercera década de vida [6].



**FIGURA 9 |** Modelo esquemático de las anomalías en diversas cascadas de señales presentes en la célula tubular poliúística. Una PQ2 o PQ1 mutada da lugar a una reducción del calcio intracelular y a niveles de AMP-c elevados. Se produce una respuesta hiperproliferativa ante los elevados niveles de AMP-c [22].

## Enfermedad de Von Hippel-Lindau

Esta enfermedad también llamada angiomatosis familiar cerebello-retinal o hemangioblastomatosis, consiste en una mutación en la línea germinal del gen supresor de tumores Von Hippel-Lindau (VHL), que ocasiona la inactivación de dicho gen. Se localiza en el cromosoma 3p25-26 y a día de hoy, se ha identificado una larga lista de sus mutaciones. Sigue un patrón de herencia autosómica dominante [23].

Presenta una incidencia de 1/36.000 nacidos vivos en el mundo y se caracteriza por la aparición de múltiples tumores benignos, malignos y quísticos en el sistema nervioso central, como hemangioblastomas, tumores en la retina, feocromocitoma, tumores pancreáticos neuroendocrinos y carcinoma de células renales.

Un hecho curioso que merece mención en esta revisión, es la *teoría de los dos golpes* a la que obedecen las mutaciones del **gen VHL**: ante una mutación genética preexistente, sólo se necesita un nuevo evento genético para desarrollar la génesis de tumores [24]. Este proceso se conoce como hipótesis de Knudson (1971) [25], quien realizó un análisis estadístico sobre casos de retinoblastoma buscando una

explicación al mecanismo hereditario de este tumor, también de herencia autosómica dominante.

Knudson propuso que en individuos con la forma familiar de este tumor se producía una primera mutación (un primer *hit*) en un alelo del gen alterado en el retinoblastoma, con penetrancia incompleta. Pero observó que la pérdida de proteína codificada por ese gen mutado, tenía efectos despreciables, lo que le hizo pensar en una segunda mutación (un segundo *hit*) de novo en el otro alelo. Con la pérdida de los dos alelos del gen, sí se producía la aparición del tumor. Y este fenómeno que se da en el caso del retinoblastoma, ocurre de manera similar en la enfermedad de Von Hippel-Lindau [23].

Resumiendo, es suficiente un alelo mutado para heredar la predisposición, aunque se requiere una segunda mutación somática en el otro alelo para la génesis del tumor.

Hasta la fecha, se ha observado que la **proteína VHL** tiene como funciones la degradación proteica, la participación en la interacción célula-célula y célula-matriz extracelular, la formación de cilios, el mantenimiento de los microtúbulos y la proliferación celular [24].

El papel que desempeña el gen VHL en el cilio primario está relacionado con la hipoxia celular. La función más característica de la proteína VHL es conseguir la degradación proteosomal del factor inductor de hipoxia (HIF). HIF es un heterodímero que actúa como factor de transcripción de proteínas específicas del epitelio del túbulo renal y juega un papel central en la expresión de genes necesarios para el desarrollo, maduración y mantenimiento de los túbulos renales. En condiciones de hipoxia o cuando hay pérdida de función del gen VHL, el factor inductor de hipoxia, al no ser degradado por los proteosomas, se estabiliza y se acumula, dando lugar a crecimiento endotelial y a un anormal desarrollo del túbulo renal. Este proceso es especialmente significativo, ya que la pérdida de la diferenciación tubular es una característica del **carcinoma de células renales** [24].

Por otro lado, la proteína VHL tiene como una de sus funciones, limitar la respuesta angiogénica a la hipoxia, por ende, la pérdida de esta proteína tendrá como resultado un aumento de la angiogénesis y el consiguiente crecimiento tumoral [26].

Si recordamos, en el apartado anterior sobre ciliogénesis y ciclo celular, describíamos la función de la quinasa Aurora A y de la histona deacetilasa 6 (HDAC6): en condiciones normales Aurora A está inactivada, pero en células con una mutación

del gen VHL está activada y, al estar activada, fosforila y activa a su vez a HDAC6 (que desacetila la tubulina de los microtúbulos del cilio). Por consiguiente, tiene como resultado el desensamblaje de los cilios [15].

La relación de este proceso con la enfermedad de Von Hippel-Lindau es la siguiente: la pérdida del gen VHL se asocia a un aumento de la actividad de Aurora A y de HDAC6, lo que a su vez provoca la pérdida del cilio primario. No obstante, todavía no ha sido claramente dilucidado el mecanismo por el cual la pérdida de VHL aumenta los niveles de Aurora A, aunque se ha sugerido que es precisamente HIF quien media el aumento de expresión de Aurora A en células con pérdida del gen VHL [27].

La manifestación clínica más frecuente y emblemática de la enfermedad VHL es el **hemangioblastoma**, que aparece en un 60-80% de los pacientes [28]. Es un tumor benigno vascular de apariencia quística y de formación intraaxial y con localización preferentemente cerebelosa (85%) [29]. En estos pacientes también podemos observar frecuentemente hemangioblastomas en la retina, siendo muy a menudo el primer hallazgo [23].

A nivel renal la complicación más importante es el carcinoma de células claras [28]. El funcionamiento aberrante del gen VHL se traduce en la liberación de una serie de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) o el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- $\alpha$ ), entre otros, implicados en el crecimiento y proliferación de la propia célula tumoral, así como en el proceso de angiogénesis necesario para mantener el aporte de oxígeno y nutrientes que asegure la viabilidad y desarrollo tumoral. Asimismo, es frecuente la aparición de feocromocitomas y de tumores neuroendocrinos del páncreas [23].

La terapia anti-angiogénica ha supuesto una revolución en el tratamiento de estos pacientes, ya que gran parte de su patología tumoral se ve favorecida por la potencial angiogénesis que provoca la inactivación de la proteína VHL [28].

## Enfermedades ligadas a X en forma dominante

---

### Síndrome orofaciodigital tipo 1

---

Es un trastorno raro del neurodesarrollo, letal en varones y transmitido como un rasgo dominante ligado al cromosoma X y se considera de una penetrancia alta



aunque su expresividad es muy variable. El tipo 1 supone el más frecuente dentro del conjunto de síndromes orofaciodigitales, de los cuales se han reportado, al menos, 13 variantes clínicas [30]. Se asocia con anomalías a nivel oral, facial y digital con alto grado de variabilidad fenotípica, y se caracteriza, además, por la presencia de quistes miliares (pequeñas lesiones quísticas epidermoides benignas de color blanquecino o perlado) y/o hipertrichosis. Se ha informado de una incidencia que varía entre 1/50.000 y 1/250.000 nacidos vivos [30].

Esta enfermedad está causada por mutaciones en el **gen OFD1**, localizado en Xp22.2-p22.3, que codifica para una proteína del centrosoma localizada en el cuerpo basal del cilio primario [31], tal y como veíamos en el capítulo de “Cilio primario y ciclo celular”. La función de esta proteína es ayudar a estabilizar la longitud de los microtúbulos y ayudar en la formación del cilio primario.

## Enfermedades autosómicas recesivas

---

Se ha descrito en la literatura que un descenso de CEP164 (proteína centrosomal que veíamos implicada en el comienzo de la ciliogénesis) acelera el ciclo celular pero inhibe la proliferación, lo que conduce a las células a la apoptosis y la transición de epitelio a mesénquima, representando así uno de los mecanismos de ciertas ciliopatías como **nefronoptosis** o **enfermedad renal poliquística recesiva** [14].

Por otro lado, mutaciones del gen CEP290, se han correlacionado con el mundo de las ciliopatías, sobre todo con enfermedades autosómicas recesivas como nefronoptosis, síndrome de Senior-Løken, síndrome de Joubert o síndrome de Bardet-Biedl, entre otros. Por ejemplo, en un tipo de retinopatía conocida con el nombre de amaurosis congénita de Leber, el descenso de los niveles de la proteína para la que codifica, produce una abolición drástica de la ciliogénesis en las células pigmentarias del epitelio retiniano [32].

### Enfermedad poliquística renal autosómica recesiva

---

La poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR) es una enfermedad hereditaria con patrón de herencia autosómica recesiva y su alteración genética se localiza en el **gen PHKD1**, concretamente en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21-p12). Este gen codifica una proteína llamada **fibroquistina**, cuya función principal es

la diferenciación de las células epiteliales que recubren los conductos colectores del riñón. La prevalencia de esta enfermedad varía de 1/20.000 a 1/40.000 recién nacidos vivos [33]. Tiene una prevalencia menor que la forma dominante pero, dado que en general tiene un inicio temprano, es la de mayor relevancia en la infancia. Además, es la ciliopatía más común en la edad pediátrica.

La fibroquistina (FPQ) es una proteína transmembrana localizada sobre todo en el cuerpo basal de los cilios primarios de los túbulos colectores, hígado y páncreas. Forma junto con la poliquistina 2 – recordemos que es la proteína responsable del 15% de los casos de PQRAD – un complejo proteínico de membrana en el que la FPQ es capaz de interactuar con la PQ2 y así, regular la función del canal de calcio de PQ2. De manera que, las células epiteliales renales que expresan una fibroquistina mutada, experimentarán una reducción del calcio intracelular a través de PQ2, lo que supondrá un aumento de AMP-c y a su vez, una respuesta proliferativa y un crecimiento tubular aberrante que, en última instancia, provocará la formación de quistes en sus diversas localizaciones (cilios primarios de riñón, hígado y páncreas, fundamentalmente) [34].

La forma de presentación de la PQRAR es muy variable, y aunque puede comenzar intraútero, la forma más frecuente es la neonatal [21] y suele provocar la muerte en el periodo peri o neonatal por la enfermedad renal o por las malformaciones asociadas. En el feto puede presentarse simplemente como un oligoamnios que favorezca malformaciones craneofaciales y pulmonares y ya en el recién nacido, cursa con nefromegalia, fibrosis hepática, hipoplasia pulmonar y deformidades en el aparato locomotor [35]. La hipoplasia pulmonar puede provocar la muerte del recién nacido por asfixia en las primeras horas de vida, por eso es el momento crítico. El trasplante renal o hepatorenal es actualmente la mejor alternativa para estos pacientes [33].

### Nefronoptosis

---

La nefronoptosis es una enfermedad renal hereditaria que progresa a una insuficiencia renal terminal, siendo la causa genética más frecuente de iniciar tratamiento renal sustitutivo en las tres primeras décadas de la vida [26]. Presenta un patrón de herencia autosómica recesiva. En realidad comprende un grupo heterogéneo de alteraciones quísticas renales causadas por mutaciones en varios genes que afectan a la función del cilio primario, tanto en las células del túbulo renal como en otros órganos, encontrándose alteraciones extrarrenales hasta en el 10-20%

de los casos, lo que da lugar a diferentes síndromes. Su incidencia es 1/50.000 recién nacidos vivos [21].

En contraste con la poliquistosis renal, se caracteriza por quistes restringidos en su mayor parte a la unión corticomedular, y el tamaño del riñón es normal o incluso reducido [8].

A día de hoy, se han identificado hasta 19 genes implicados en esta enfermedad (de NPHP1 a NPHP19). Las mutaciones de cada gen originan diferentes subtipos de la enfermedad como la aparición de enfermedad renal terminal en la infancia, juvenil o adolescencia.

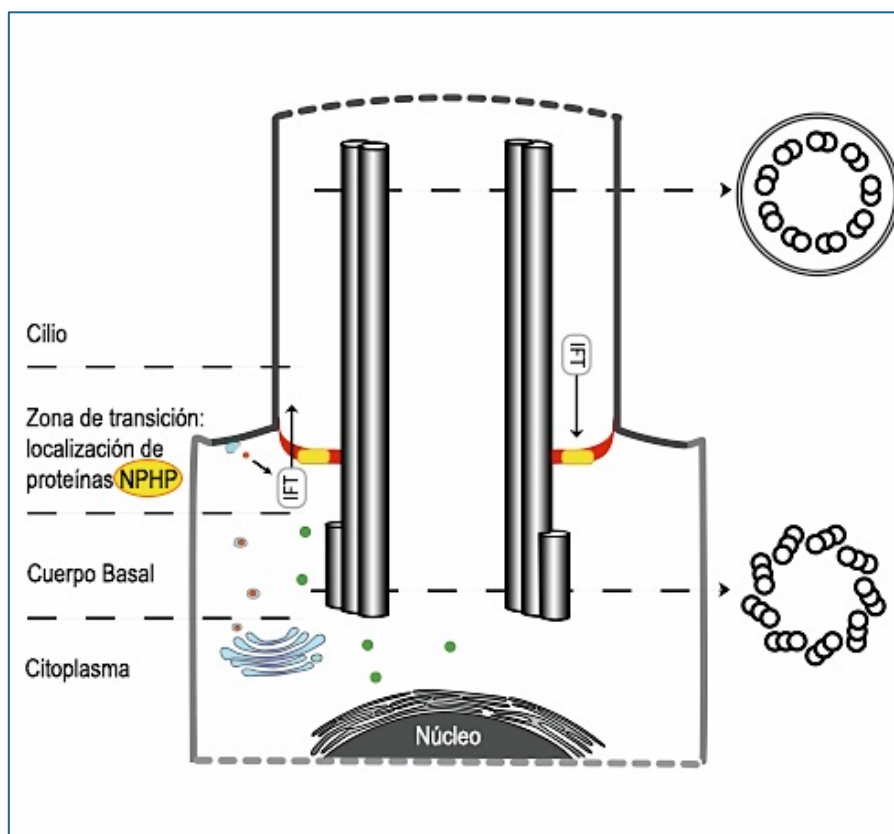
En un 21% de los casos, una delección homocigota en el gen NPHP1 es el mecanismo responsable, con su consecuente proteína codificada alterada: la nefroquistina 1 (NPHP1) [21].

Las mutaciones en el gen NPHP2 (también llamado INVS) causan nefronoptosis infantil, con o sin situs inversus o defecto del tabique interventricular, mientras que mutaciones sin sentido en NPHP3 están asociadas con la aparición de la enfermedad en la adolescencia. El gen NPHP4 se conserva en *C. elegans* y se expresa en un grupo de neuronas ciliadas en la cabeza y la cola de este nematodo y lo curioso es que este gen mutado también se expresa en el síndrome de Bardet-Biedl y en la PQRAD [8].

Los genes NPHP codifican unas proteínas llamadas **nefroquistinas**, y cada una de ellas se localiza en el complejo cilio-centrosoma. Concretamente, las nefroquistinas 1 y 4 se localizan en la zona de transición ciliar y participan en la integridad y estabilidad de esta zona (**fig. 10**). Trabajan en conjunto con proteínas implicadas en otras ciliopatías, como poliquistina y CEP290, para mantener una correcta estructura y función de los cilios [36].

Las nefroquistinas actúan como “guardianes” de la puerta de entrada al cilio primario, es decir, en respuesta a diferentes señales controlan el acceso y salida de otras proteínas hacia y desde el compartimento ciliar, respectivamente [37].

Además, durante la ciliogénesis, nefroquistina 1 se recluta directamente en la zona de transición, lo que indica que estas proteínas también pueden ser importantes para la formación de esta organela. Curiosamente, la localización de estas proteínas en la zona de transición se ha conservado en la evolución y se ha observado también en *C. elegans* [37].



**FIGURA 10 | Localización de las nefroquistinas en la zona de transición ciliar.**  
(Imagen modificada de Omran, 2010).

Usando microscopía inmunolectrónica, se ha observado que CEP290 (NPHP6), que se localiza en la base del cilio primario, conecta la membrana ciliar con los dobletes de microtúbulos periféricos del axonema de la zona de transición. Otros estudios ultraestructurales revelaron defectos de esa estructura en proteínas CEP290 mutadas, lo que indica que CEP290 es esencial para la integridad de la “puerta” ciliar [37].

Como veíamos cuando estudiábamos la vía de señalización Wnt, hay una relación entre la proteína codificada por el gen INVS (NPHP2) con la formación de quistes. Si INVS está mutado, no ejerce su función adecuadamente y ello se traduce en una activación de la vía Wnt y en defectos en la polaridad celular planar. Y no sólo NPHP2 está involucrado en la vía Wnt: NPHP3, NPHP4 y NPHP6 también lo están. Así que las nefroquistinas controlan el acceso al compartimento ciliar y aseguran una correcta transducción de señales detectadas por el cilio primario.

Así pues, una nefroquistina alterada condiciona un cilio patológico al perturbar el paso de proteínas de la “puerta” que comunica la entrada y salida de proteínas implicadas en otras ciliopatías. La consecuencia médica de estas alteraciones a nivel

molecular, la vemos en que las células del túbulo renal no crecen siguiendo un eje longitudinal, sino que pierden su estructura alargada y comienzan a crecer en un sentido transversal. Este proceso conlleva la dilatación del túbulo, la cistogénesis y la fibrosis intersticial [36].

### Síndrome de Senior-Løken

---

Cuando la nefronoptosis va acompañada de síntomas extrarrenales como la degeneración retiniana, se conoce con el nombre de síndrome de Senior-Løken. Es una enfermedad óculo-renal autosómica recesiva con una prevalencia mundial estimada de 1/1.000.000 recién nacidos vivos. La forma de aparición de esta enfermedad sigue el mismo patrón explicado en el caso de la nefronoptosis pero acompañado de pérdida de visión grave de aparición temprana por distrofia retiniana, ya que el cilio primario también se localiza en los fotorreceptores [21].

Nuevamente, la delección del gen NPHP1 es la anomalía más frecuente. Un dato importante es que la degeneración de la retina no está presente en todas las formas de nefronoptosis, sin embargo, siempre está presente cuando la nefronoptosis está causada por una mutación en el gen NPHP5. El producto truncado de este gen es una proteína centriolar que al deplecionarse, impide su unión con CEP290, comprometiendo así la correcta formación de los cilios en una etapa temprana. Además, la nefroquistina 5 interactúa con el regulador GTPasa de la retinosis pigmentaria (RPGR), de modo que si está mutada, causa retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X [38]. Tanto nefroquistina 5 como RPGR están localizados en los cilios de los fotorreceptores y en células del epitelio renal y esto explica su fenotipo clínico.

Igual que en el resto de estas ciliopatías, un manejo precoz puede retrasar su progresión hacia enfermedad renal terminal y puede minimizar las complicaciones asociadas. Respecto a la pérdida de visión, actualmente no existe un tratamiento curativo.

### Síndrome de Meckel

---

Este síndrome es transmitido como un rasgo autosómico recesivo, es letal y su prevalencia varía de 1/13.250 a 1/140.000 nacidos vivos. Se asocia a nefronoptosis y está caracterizado por múltiples malformaciones, entre estas, la tríada de encefalocele occipital, riñones poliquísticos y polidactilia postaxial. Además, se han descrito algunos casos con paladar hendido, anomalías cardíacas, desarrollo incompleto de los

genitales y gónadas, agenesia de cuerpo calloso, hidrocefalia, hipoplasia pulmonar y coloboma del iris (fisura del iris que puede provocar pérdida de visión) [39].

Presenta una gran heterogeneidad genética. Hasta ahora se han identificado once genes y todos los productos proteicos de estos genes están asociados con funciones ciliares, ya que son componentes del proteoma del cuerpo basal del cilio primario. Mutaciones en los genes MKS1, TMEM216, TMEM67, NPHP3, CEP290, NPHP8 y NPHP11, han sido señaladas como causantes del síndrome de Meckel en seres humanos [9].

Las proteínas implicadas en este síndrome son proteínas transmembrana y de todas ellas, la mejor estudiada hasta la fecha es la proteína TMEM67. Esta proteína se localiza en el cuerpo basal, pero también a lo largo de la membrana ciliar. Se ha demostrado que TMEM67 interactúa con TMEM216 y con MSK1 en *C. elegans* y estas proteínas mutadas en el nematodo provocan alteración estructural y funcional del cilio primario. El resto de proteínas han sido menos estudiadas en lo que se refiere al síndrome de Meckel, sin embargo, se ha visto que son necesarias para la ciliogénesis y que su mutación o pérdida también puede dar lugar a defectos en procesos celulares más amplios como el tráfico de vesículas, la organización de microtúbulos y la transducción de señales [9].

No obstante, en los últimos tiempos, la atención se ha desplazado del cuerpo basal a la zona de transición, ya que han descubierto que estas proteínas también se encuentran en esta zona donde, junto con múltiples proteínas relacionadas con ciliopatías, forman complejos involucrados en la compartimentación ciliar.

Si agrupamos los distintos complejos proteicos que hemos visto hasta ahora localizados en la **zona de transición**, nos percatamos de que hay dos complejos diferentes: un gran complejo Meckel/Joubert, que consta de aproximadamente 16 proteínas, y un segundo complejo más pequeño que consiste en NPHP1, 4 y 5. Y todas las proteínas implicadas en la patología del síndrome de Meckel, exceptuando NPHP3, se encuentran en el complejo Meckel/Joubert. Esto ha llevado a la atractiva hipótesis de que la nefroptosis, el síndrome de Joubert y el síndrome de Meckel están relacionados entre sí a través de estos complejos proteicos de la zona de transición. En los próximos años, cabe esperar que lleguemos a entender exactamente cómo se forman estos complejos, su propia función y regulación, y la contribución de cada componente.

El pronóstico de los pacientes con síndrome de Meckel es grave: un tercio de los niños afectados muere antes de nacer y el resto sobrevive como promedio no más de 3 horas [39].

### Síndrome de Joubert

---

El síndrome de Joubert (SJ) es otra ciliopatía de herencia autosómica recesiva asociada con nefronoptisis, que se caracteriza por retraso psicomotor, hipotonía y ataxia cerebelosa, debidos a hipoplasia del vermis cerebeloso. También es característico encontrar en estos pacientes un patrón respiratorio anormal [8]. Los datos epidemiológicos sobre este síndrome son insuficientes, aunque se estima una prevalencia entre 1/80.000 y 1/100.000 nacidos vivos [40].

Tiene como peculiaridad una malformación en la unión mesencéfalo-romboencéfalo del cerebro, que aparece radiológicamente como el "signo del diente molar" y consiste en hipoplasia o aplasia del vermis cerebeloso, mala orientación de los pedúnculos cerebelosos superiores y una profundidad anormal de la fosa interpeduncular (mesencéfalo). También han sido detalladas manifestaciones clínicas adicionales como encefalocele occipital, polimicrogiria, riñones poliquísticos, polidactilia, fibrosis hepática y coloboma ocular [17].

Las mutaciones recesivas en NPHP3, CEP290, NPHP8, AHI1, MKS3, ARL13B, INPP5E y deleciones en TMEM216 y NPHP1 pueden causar el síndrome de Joubert [8].

El **gen CEP290** (NPHP6) es un buen ejemplo de dos características específicas de las ciliopatías. Primero, CEP290 no sólo es parte del proteoma centrosomal, sino que también se expresa en el huso mitótico. Y segundo, el tipo de mutación puede determinar la gravedad de la enfermedad, es decir, dos mutaciones (proteínas truncadas) provocan un trastorno severo del desarrollo, con inicio temprano y participación de diversos órganos, como es el síndrome de Meckel; mientras que una mutación con cambio de sentido conduce a un trastorno leve, de inicio tardío y con afectación limitada de órganos, como es el síndrome de Joubert [8]. Es el mecanismo de alelismo múltiple que se ha explicado anteriormente.

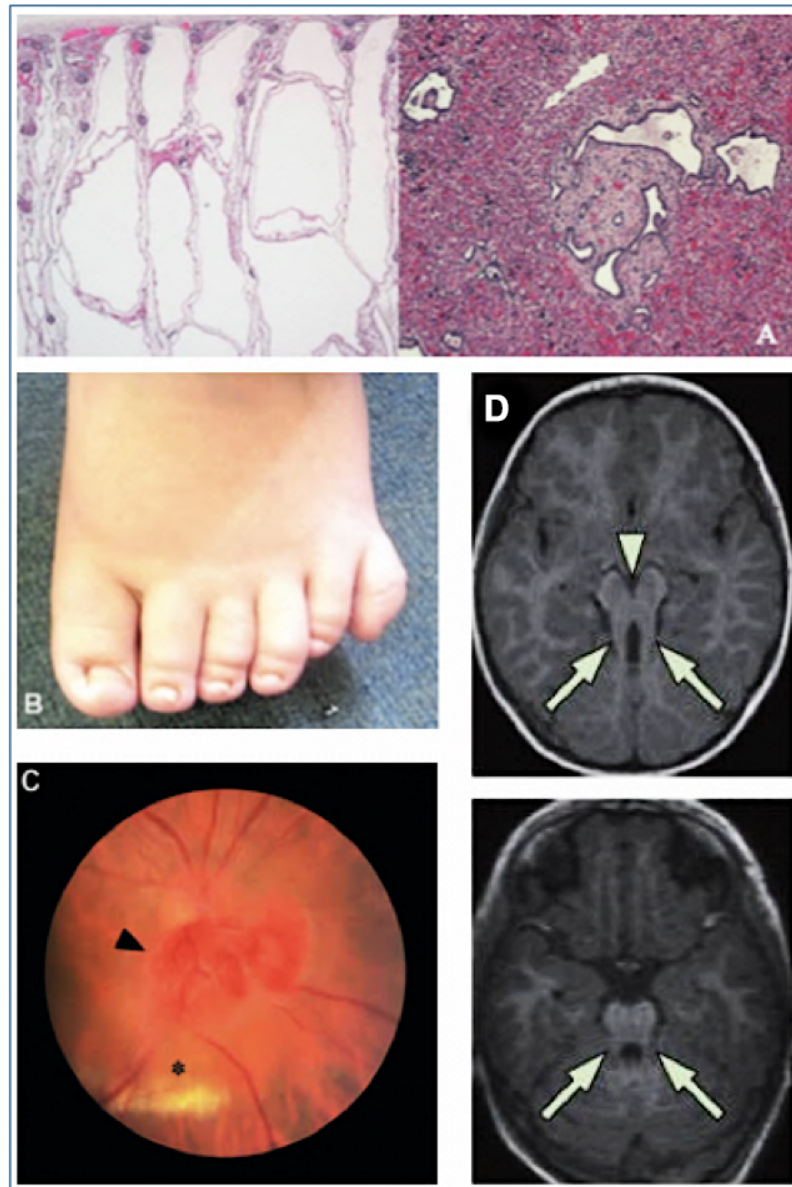
Como podemos observar, el gen CEP290 tiene una gran trascendencia en esta revisión, ya que la proteína centrosomal para la que codifica, juega un papel importante en el desarrollo del centrosoma y está involucrada en numerosas ciliopatías: nefronoptisis, síndrome de Meckel y síndrome de Joubert.



Por otra parte, Plotnikova et al. [41] han descrito recientemente que la interacción de Aurora A y el inositol polifosfato 5-fosfatasa E (Inpp5e) es un mecanismo importante para la estabilidad del cilio primario. Los poliinosítidos son moléculas de señalización que regulan la proliferación y la supervivencia celular, la reorganización del citoesqueleto y el tráfico de vesículas, reclutando proteínas efectoras de las membranas celulares. En pacientes con SJ se han detectado mutaciones en Inpp5e, que aceleran el desensamblaje ciliar y consecuentemente, produce una rápida re-entrada en el ciclo celular.

Hasta la fecha, no hay terapias disponibles para curar el SJ, o al menos para mejorar el pronóstico mediante la mitigación de la expresividad de la enfermedad [40].

Con el propósito de ofrecer un acercamiento a las consecuencias clínicas, añado la **figura 11** donde se muestran algunas manifestaciones anatomo-clínicas representativas de las ciliopatías.



**FIGURA 11 | Ejemplos de manifestaciones anatomo-clínicas de diversas ciliopatías:** **A)** Hallazgo microscópico de enfermedad poliquística renal en un recién nacido: dilatación cilíndrica de todos los túbulos colectores, con revestimiento homogéneo por células cuboidales [42]. **B)** Polidactilia postaxial en pie izquierdo de un niño de 8 años con síndrome de Bardet-Biedl [17]. **C)** Fondo de ojo de un paciente con enfermedad de Von Hippel-Lindau: hemangioblastoma retiniano en cabeza de nervio óptico (flecha) y exudados (asterisco) [23]. **D)** Neuroimagen en un niño de 2 años con un síndrome de Joubert puro. Resonancia magnética nuclear cerebral, corte axial en T1. A nivel de la unión pontomesencefálica (flechas) se señala el “signo del diente molar” y una fosa interpeduncular más profunda de lo normal (punta de flecha) [40].

## Conclusiones

---

- ✓ Resulta fascinante que una estructura nanométrica como el cilio primario esté implicado en tantas funciones esenciales como la proliferación, la diferenciación y la migración celular, que determinan una correcta organogénesis en el desarrollo embrionario y la homeostasis de los tejidos en el individuo adulto.
- ✓ El cilio primario presenta en su membrana proteínas específicas (receptores, canales iónicos, proteínas señalizadoras, etc.) que, activadas a partir de estímulos mecánicos y químicos, inician una serie de vías de señalización celular importantes, por lo que podemos afirmar que el cilio primario funciona como un orgánulo sensorial.
- ✓ La existencia persistente del cilio primario per se evita la reentrada en el ciclo celular y por lo tanto, su funcionalidad está íntimamente ligada a la proliferación celular; la ausencia o alteración del cilio primario es potencialmente relevante en la génesis tumoral. Un estudio más detallado sobre la relación recíproca entre el cilio primario y el ciclo celular contribuirá a un entendimiento más preciso de las ciliopatías, incluyendo el cáncer, así como el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas.
- ✓ La poliquistosis renal y la enfermedad hepática son manifestaciones comunes en las ciliopatías y la amplia ubicuidad del cilio primario explica la extensa afectación multiorgánica en estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

---

1. **Satir P, Christensen ST.** Structure and function of mammalian cilia. *Histochemistry and Cell Biology*. 2008; 129(6):687-693.
2. **Lodish H., Berk A., Kaiser C.A., Krieger M., Bretscher A., Ploegh H., et al.** *Biología celular y molecular*. 7a ed. Nueva York: Editorial Panamericana; 2015.
3. **Abou Alaiwi WA, Lo ST, Nauli SM.** Primary cilia: highly sophisticated biological sensors. *Sensors (Basel)*. 2009; 9(9):7003-7020.
4. **Powles-Glover N.** Cilia and ciliopathies: classic examples linking phenotype and genotype— An overview. *Reprod Toxicol*. 2014; 48:98-105.
5. **Romaniello R, Arrigoni F, Bassi MT, Borgatti R.** Mutations in  $\alpha$ - and  $\beta$ -tubulin encoding genes: implications in brain malformations. 2015; 37(3):273–280.
6. **Waters AM, Beales PL.** Ciliopathies: an expanding disease spectrum. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(7):1039-1056.
7. **Mahjoub MR.** The importance of a single primary cilium. *Organogenesis*. 2013; 9(2):61-69.
8. **Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N.** Ciliopathies. *N Engl J Med*. 2011; 364(16):1533-1543.
9. **Barker AR, Thomas R, Dawe HR.** Meckel-Gruber syndrome and the role of primary cilia in kidney, skeleton, and central nervous system development. *Organogenesis*. 2014; 10(1):96-107.
10. **Basten SG, Giles RH.** Functional aspects of primary cilia in signaling, cell cycle and tumorigenesis. *Cilia*. 2013; 2:6.
11. **Juárez-Vázquez CI, Barros-Núñez P, Ochoa-Hernández AB, Rosales-Reynoso MA.** La vía de señalización Wnt- $\beta$ -catenina y su relación con cáncer. *Cir Cir*. 2012; 80:389-398.
12. **Izawa I, Goto H, Kasahara K, Inagaki M.** Current topics of functional links between primary cilia and cell cycle. *Cilia*. 2015; (4):12.
13. **Graser S, Stierhof YD, Lavoie SB, Gassner OS, Lamla S, Le Clech M, et al.** Cep164, a novel centriole appendage protein required for primary cilium formation. *J Cell Biol*. 2007; 179:321-330.
14. **Schmidt KN, Kuhns S, Neuner A, Hub B, Zentgraf H, Pereira G.** Cep164 mediates vesicular docking to the mother centriole during early steps of ciliogenesis. *J Cell Biol*. 2012; 199:1083-1101.
15. **Kasahara K, Kawakami Y, Kiyono T, Yonemura S, Kawamura Y, Era S et al.** Ubiquitin-proteasome system controls ciliogenesis at the initial step of axoneme extension. *Nat Commun*. 2014; 5:5081.
16. **Davis EE, Katsanis N.** The ciliopathies: a transitional model into systems biology of human genetic disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2012; 22(3):290-303.

17. **Tobin JL, Beales PL.** The nonmotile ciliopathies. *Genet Med.* 2009; 11(6):386-402.
18. **Bachmann-Gagescu R.** Complejidad genética de las ciliopatías y identificación de nuevos genes. *Med Sci.* 2014; 30(11):1011-1023.
19. **Torra R.** Tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante. *Med Clí.* 2014; 142(2):73-79.
20. **Takiar V, Caplan MJ.** Polycystic kidney disease: pathogenesis and potential therapies. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1812(10):1337-1343.
21. **Iceza Lizarraga A, Barajas de Frutos D.** Enfermedades quísticas renales. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014; 1:191-206.
22. **Torra R.** Nuevas perspectivas terapéuticas en la poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrología.* 2008; 28:257-262.
23. **Chittiboina P, Lonser RR.** Von Hippel-Lindau disease. *Handb Clin Neurol.* 2015; 132:139-156.
24. **Robinson CM, Ohh M.** The multifaceted von Hippel-Lindau tumour suppressor protein. *FEBS Lett.* 2014; 588(16):2704-2711.
25. **Knudson Jr AG.** Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1971; 68(4):820-823.
26. **Robbins S.L., Cotran R.S., Kumar V.** *Patología Humana.* 8a ed. Madrid: Editorial Saunders-Elsevier.; 2008.
27. **Dere R, Perkins AL, Bawa-Khalfe T, Jonasch D, Walker CL.**  $\beta$ -Catenin links von Hippel-Lindau to Aurora kinase A and loss of primary cilia in renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(3):553-564.
28. **Richard S, Gardie B, Couvé S, Gad S.** Von Hippel-Lindau: How a rare disease illuminates cancer biology. *Semin Cancer Biol.* 2013; 23:26-37.
29. **Castillo Salgado C, Vargas Rivadeneira E, Madera Grijalva A.** Hemangioblastoma de fosa posterior asociado a enfermedad de Von Hippel Lindau. *Rev Ecuat Neurol.* 2009; 18:1-2.
30. **Boldrini MP, Giovo ME, Bogado C.** Síndrome orofaciocdigital tipo I: expresión fenotípica variable. *Arch. argent. pediatr.* 2014; 112(6):242-246.
31. **Arroyo Carrera I, López Cuesta MJ, Lozano Rodríguez JA, Martínez-Fernández ML.** Síndrome oro-facio-digital tipo II: caso clínico y diagnóstico diferencial. *An Pediatr.* 2014; 80(3):71-73.
32. **Tsang WY, Bossard C, Khanna H, et al.** CP110 Suppresses primary cilia formation through its interaction with CEP290, a protein deficient in human ciliary disease. *Dev Cell.* 2008; 15(2):187-197.
33. **Ferkol TW, Leigh MW.** Ciliopathies: the central role of cilia in a spectrum of pediatric disorders. *J Pediatr.* 2012; 160(3):366-371.

34. **Fernández Clambor C, Navarro Torres M.** Poliquistosis renal autosómica recesiva. *Nefrología*. 2011; 2(1):52-57.
35. **Marrero Robayna S, Hortal Cascón L, Vega Díaz N, Rodríguez Pérez JC.** Nefropatías hereditarias y congénitas. *Medicine*. 2015; 11(80):4793-4802.
36. **Delous M, Gaudé HM, Saunier S.** Genetic bases and pathogenic mechanisms of nephronophthisis. 2013; 10(3-4):143-151.
37. **Omran H.** NPHP proteins: gatekeepers of the ciliary compartment. *J Cell Biol*. 2010; 190(5):715-717.
38. **Barbelanne M, Song J, Ahmadzai M, Tsang WY.** Pathogenic NPHP5 mutations impair protein interaction with Cep290, a prerequisite for ciliogenesis. *Hum Mol Genet*. 2013; 22(12):2482-2494.
39. **Medina ML, Saldarriaga W, Isaza C, Pachajoa H.** Síndrome de Meckel con onfalocele y labio fisurado. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2014; 40(2):272-278.
40. **Romani M, Micalizzi A, Valente EM.** Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the “molar tooth.” *Lancet Neurol*. 2013; 12(9):894-905.
41. **Plotnikova OV, Seo S, Cottle DL, Conduit S, Hakim S, Dyson JM, et al.** INPP5E interacts with AURKA, linking phosphoinositide signaling to primary cilium stability. *J Cell Sci*. 2015; 128(2):364-372.
42. **Faus Pérez A, Sanchis Calvo A, Codoñer Franch P, Camarasa Lillo N, Alcover Barrachina I.** Ciliopatías: un viaje a través del cilio [carta científica]. *An Pediatr*. 2015; 82:104-105.